

Daiane Anzilaggo

**SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS COMO UMA ABORDAGEM
TECNOLÓGICA PARA MELHORAR O PERFIL DE
DISSOLUÇÃO DA SINVASTATINA**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Farmácia da
Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do Grau de Mestre em
Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Hellen Karine
Stulzer

Coorientadora: Prof. Dr.^a Bianca Ramos
Pezzini

Florianópolis
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Anzilaggo, Daiane

Sistemas liquissólidos como uma abordagem tecnológica para melhorar o perfil de dissolução da sinvastatina / Daiane Anzilaggo ; orientador, Hellen Karine Stulzer, coorientador, Bianca Ramos Pezzini, 2017.

138 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Sistemas Liquissólidos. 3. Baixa solubilidade. 4. Planejamento Fatorial. 5. Sinvastatina. I. Stulzer, Hellen Karine. II. Pezzini, Bianca Ramos . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. IV. Título.

Daiane Anzilaggo

**SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS COMO UMA ABORDAGEM
TECNOLÓGICA PARA MELHORAR O PERFIL DE
DISSOLUÇÃO DA SINVASTATINA**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 31 de março de 2017.

Prof. ^a Dr.^a Tânia Beatriz Creczinski Pasa
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Prof.^a Dr.^a Hellen Karine Stulzer
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Bianca Ramos Pezzini
Coorientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Thiago Caon
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Simone Quintana
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Giovana Carolina Bazzo
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus pais,
irmãos, amigos e professoras.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Dirceu e Marení, e aos meus irmãos Dion e Gabi, por sempre me apoiaram e incentivaram em todas as decisões. Amo vocês!

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Hellen Karine Stulzer, pela oportunidade concedida, pela colaboração no meu crescimento não só acadêmico e profissional como também pessoal.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Bianca Ramos Pezzini, que da mesma forma sempre me incentivou, ensinou e acompanhou todo meu trabalho.

À minha primeira orientadora, Prof^a. Dr^a. Charise Dallazem Bertol, graças a você, pude conhecer o que viria a ser minha maior realização dentro da área farmacêutica, o controle de qualidade. Obrigada por confiar em mim, por me incentivar a vir para Florianópolis. Por várias vezes suas palavras foram uma fonte de energia!

Aos professores do Laboratório de Controle de Qualidade, Prof. Dr. Marcos Antônio Segatto da Silva e Prof^a. Dr^a. Simone Gonçalves Cardoso, pela contribuição no decorrer deste trabalho, tanto científica quanto pessoal.

A Prof^a. Dr^a. Diva Sonaglio e o colega André O'Reilly Beringhs, pela colaboração com as análises do planejamento fatorial.

Aos colegas e amigos do laboratório de Controle de Qualidade (LabCQ) pelo coleguismo, descontração e troca de conhecimentos. Em especial, as colegas Viviane e Maria que foram fundamentais no meu ingresso à UFSC e que sempre estavam disponíveis a ajudar.

A todos os professores, servidores e colegas de outros laboratórios do Departamento de Ciências Farmacêuticas, que contribuíram de alguma forma na realização deste trabalho.

Ao Rafael, pelo apoio, incentivo, confiança e finais de semana acompanhando toda escrita dessa dissertação. Obrigada de verdade!

À minha amiga, colega farmacêutica, Tamara, por todo apoio e carinho que você deu em várias etapas da minha vida.

À minha amiga, colega farmacêutica Simone, que foi sinônimo de força que me impulsionou por muitas vezes.

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia (PGFAR) desta universidade, por possibilitarem a realização deste trabalho, através do suporte financeiro e/ou infraestrutura.

Faz dois séculos – disse Settebrini – que vivia no país dos senhores um velho poeta, um excelente conservador, que atribuía suma importância à beleza da caligrafia, porque, segundo sua opinião, esta conduzia à beleza do estilo. Deveria ter ido um pouco mais longe e dizer que um belo estilo conduz a belas ações. Pois escrever bem já era quase pensar bem, e daí a agir bem não havia muita distância.

(Thomas Mann, A Montanha Mágica. Pag. 181)

RESUMO

A baixa solubilidade aquosa de fármacos é um dos fatores que desafiam pesquisadores no desenvolvimento de medicamentos. Os sistemas liquissólidos têm apresentado eficácia na melhoria do perfil de dissolução de fármacos pouco solúveis, mantendo apropriadas características de fluxo e compressibilidade das formulações. A sinvastatina foi adotada, neste estudo, para aplicação desta tecnologia, pois apresenta problemas de solubilidade. O objetivo foi desenvolver sistemas liquissólidos contendo sinvastatina que apresentassem melhores perfis de dissolução e avaliar, através de um planejamento fatorial, os fatores relacionados aos componentes da formulação que influenciam no aumento da solubilidade aquosa do fármaco e nas propriedades de fluxo das formulações. A análise dos dados permitiu observar que o tipo de solvente não volátil e o estado do fármaco (solúvel ou disperso) foram os fatores com maior efeito sobre a resposta de solubilidade aquosa. Em relação as respostas que avaliaram as propriedades de fluxo, o tipo de solvente não volátil e de revestimento foram os fatores que influenciaram as respostas de índice de Carr e razão de Hausner, em que as formulações contendo Kollidon® mostraram-se mais eficientes do que as com Aerosil® (que é o material de revestimento mais utilizado para produção desses sistemas). A partir disso, as formulações 2, 3 e 14 foram granuladas via úmido e comprimidas, apresentando características adequadas em relação aos testes gerais, segundo a Farmacopeia Brasileira. As três formulações, na forma de pó, granulados e comprimidos, além da sinvastatina e o comprimido comercial foram submetidas ao ensaio de dissolução em meio farmacopeico em que o fármaco e o comprimido comercial liberaram em torno de 100 % em 30 min, o que indica que o meio de dissolução pode não ser discriminativo para os sistemas liquissólidos. A fim de evidenciar as diferenças entre comprimidos comerciais e os liquissólidos, utilizou-se um meio de dissolução contendo menor quantidade de tensoativo. Nesta condição os perfis de dissolução demonstraram que os comprimidos liquissólidos liberaram em torno de 45 %, sendo que a sinvastatina e comprimido comercial não liberaram nem 10 % em 30 min. Os resultados obtidos possibilitaram indentificar quais fatores foram mais influentes e avançar em direção da utilização de novos excipientes, no caso da Kollidon® permitindo que essa tecnologia seja considerada uma forma farmacêutica alternativa para fármacos pouco solúveis.

Palavras-chave: Sistemas Liquissólidos; Baixa solubilidade; Planejamento fatorial D-*Optimal*; Sinvastatina.

ABSTRACT

LIQUISOLID SYSTEMS AS A TECHNOLOGICAL APPROACH TO IMPROVE THE SIMVASTATIN DISSOLUTION PROFILE

The low aqueous solubility of drugs is one of the factors that challenge researchers in drug development. Liquisolid Systems have shown efficacy in improving the dissolution profile of poorly soluble drugs, while maintaining appropriate flow characteristics and compressibility of the formulations. Simvastatin was adopted in this study to apply this technology, since it presents solubility problems. The objective was to develop liquisolid systems containing simvastatin that presented better dissolution profiles. Also to evaluate, through a factorial design, the factors related to the components of the formulation that influence in the increase of the aqueous solubility of the drug and in the flow properties of the formulations. Analysing the data we observed that the type of non-volatile solvent and the state of the drug (soluble or dispersed) were the factors with greater effect on the aqueous solubility response. Regarding the responses that evaluated the flow properties, the type of non-volatile solvent and coating were the factors that influenced the Carr index and Hausner ratio responses, where the formulations containing Kollidon® were more efficient than Aerosil® (which is the most commonly used coating material for the production of such systems). From these, formulations 2, 3 e 14 were granulated wet and compressed, presenting suitable characteristics for tablets according to Brazilian Pharmacopoeia 5th ed. 2010. The three formulations, in the form of powder, granules and tablets, in addition to simvastatin and the commercial tablet were subjected to the dissolution test in the pharmacopoeial medium in which the drug and the commercial tablet release around 100 % in 30 min, indicating that dissolution medium may not be discriminative for liquisolid systems. In order to evidence the differences between commercial tablets and liquisolid, a dissolution medium containing lower amount of surfactant was used. In this condition, the dissolution profiles showed that the liquisolid tablets released around 45% and simvastatin and commercial tablet didn't exceed 10% in 30 min. The results obtained made it possible to identify which factors were most influential and to move towards the use of new excipients in the case of Kollidon® allowing this technology to be considered as an alternative pharmaceutical for poorly soluble drugs. Liquisolid System. Low solubility. Factorial Design *D-Optimal*. Simvastatin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Processos que podem ser utilizados na preparação de formas farmacêuticas sólidas orais.	36
Figura 2. (A) Componentes dos sistemas liquissólidos; (B) Processo de obtenção dos sistemas liquissólidos.	47
Figura 3. Estrutura química da sinvastatina lactona e sua conversão para forma β -hidroxiácida	51
Figura 4. Domínio experimental do planejamento fatorial D- <i>Optimal</i>	61
Figura 5. Representação do processo de preparação dos sistemas liquissólidos.	63
Figura 6. Exemplo da medição de altura e diâmetro após finalização do escoamento dos SL em equipamento adaptado.	67
Figura 7. (A) Cromatograma típico da sinvastatina ($10\mu\text{g mL}^{-1}$); Cromatogramas obtidos após 24 horas de exposição à condições de hidrólise (B) ácida (HCl 0,1 N); (C) neutra (H ₂ O); (D) básica (NaOH 0,1 N); (E) oxidativa (H ₂ O ₂ 3 %) e (F) térmica (50 °C).	76
Figura 8. Curvas de calibração para volume de injeção de 20 μL e 40 μL , bem como a equação da reta e coeficiente de correlação.	78
Figura 9. Solubilidade aquosa dos SL contendo TW80 como solvente não volátil durante 120 minutos.	83
Figura 10. Solubilidade aquosa dos SL contendo MAC400 como solvente não volátil durante 120 minutos.	83
Figura 11. Solubilidade aquosa dos SL contendo CREEL35 como solvente não volátil durante 120 minutos.	84
Figura 12. Solubilidade da SIN em água durante 120 minutos.	84
Figura 13. Gráficos de resposta gerados pelo Design Expert 7.0.0, entre a interação AB para o fator C: tipo de material de revestimento (AERO, KOL e SR).	88
Figura 14. Gráficos de resposta gerados pelo Design Expert 7.0.0, entre a interação AC para o fator B: estado da SIN no solvente não volátil (Solúvel ou Dispersa).	90
Figura 15. Gráficos de resposta gerados pelo Design Expert 7.0.0, para índice de Carr e razão de Hausner.	96
Figura 16. Curvas DSC da SIN e excipientes sólidos.	100
Figura 17. Curvas DSC da SIN e das misturas físicas com CMC, KOL e PVP na proporção 1:1 (p/p).	101
Figura 18. Curvas DSC da SIN e dos sistemas liquissólidos granulados.	101
Figura 19. Espectro de infravermelho da SIN, excipientes sólidos e líquidos.	103
Figura 20. Espectros de infravermelho da SIN e das misturas físicas na proporção 1:1 (p/p).	104
Figura 21. Espectros de infravermelho para os sistemas liquissólidos granulados.	105
Figura 22. Perfis de dissolução da SIN e dos SL em (A) pó, (B) granulados e (C) comprimidos em TLSS 0,5 % em 120 min.	111

Figura 23. Perfil de dissolução da SIN, CPc e SLCP em (A) TLSS 0,5 % e (B) TLSS 0,05 %, durante 120 minutos.	116
Figura 24. Comparação entre os perfis de dissolução da SIN e CPc nos meios TLSS 0,5 % e TLSS 0,05 %.	118
Figura 25. Comparação dos perfis de dissolução dos SLCP nos meios TLSS 0,5 % e TLSS 0,05 %.....	119

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos fármacos segundo o SCB.	32
Tabela 2. Composição dos sistemas liquissólidos de acordo com o planejamento fatorial D- <i>Optimal</i> e cálculos do modelo matemático de Spireas e Bolton. Quantidades descritas de cada componente calculados para obtenção de um comprimido. Valor de R fixado em 20. Valor de L_f foi definido através dos estudos que estão referenciados no rodapé da tabela.	64
Tabela 3. Valores referência para índice de Carr, razão de Hausner e ângulo de repouso estático em função do fluxo. (Adaptado de (USP37-NF32, 2014).	67
Tabela 4. Composição dos comprimidos de sistemas liquissólidos.	69
Tabela 5. Parâmetros utilizados para avaliação do sistema cromatográfico para determinação de SIN.	75
Tabela 6. Análise de exatidão do método cromatográfico.	79
Tabela 7. Análise de precisão do método cromatográfico, determinada pela repetibilidade e precisão intermediária.	80
Tabela 8. Solubilidade da SIN nos solventes não voláteis e água durante 24 horas a 37 °C.	80
Tabela 9. Respostas de solubilidade aquosa para a SIN e os sistemas liquissólidos.	82
Tabela 11. Valores dos fatores e interações relevantes do modelo, coeficientes de regressão e análise de variância (p -valor) para a resposta 1: solubilidade aquosa da SIN (transformação: <i>square root</i>).	86
Tabela 10. Respostas obtidas para índice de Carr, razão de Hausner e ângulo de repouso estático dos SL.	93
Tabela 12. Valores dos fatores e interações relevantes do modelo, coeficientes de regressão e análise de variância (p -valor) para a resposta 2: Índice de Carr.	95
Tabela 13. Valores dos fatores e interações relevantes do modelo, coeficientes de regressão e análise de variância (p -valor) para a resposta 3: Razão de Hausner.	95
Tabela 14. Valores dos fatores e interações relevantes do modelo, coeficientes de regressão e análise de variância (p -valor) para a resposta 4: Ângulo de Repouso Estático.	96
Tabela 15. Otimização numérica realizada pelo Design Expert 7.0.0, para a resposta 1: solubilidade aquosa da SIN ($\mu\text{g mL}^{-1}$), que demonstra quais formulações tiveram maiores valores.	97
Tabela 16. Resultados do teste de comparação múltiplas de Tukey para as respostas índice de Carr e razão de Hausner e seus respectivos níveis de relevância.	98
Tabela 17. Resultados dos parâmetros índice de Carr, razão de Hausner e ângulo de repouso estático antes e após a granulação dos sistemas liquissólidos.	107
Tabela 18. Resultados dos testes gerais para comprimidos aplicados para os sistemas liquissólidos, conforme Farmacopeia Brasileira 5ª ed.	108
Tabela 19. Resultados das análises de f_2 dos SLPÓ, SLGRA e SLCP.	112

Tabela 20. Percentuais de liberação da SIN em TLSS 0,5 % e TLSS 0,05%, em 30 min.....	118
Tabela 21. Resultados das análises de f_2 das amostras submetidas ao meio de dissolução TLSS 0,5 % e TLSS 0,05 %.....	118

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

AERO – Aerosil®

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

CMC – Celulose microcristalina

CPc – Comprimido comercial

CREEL35 – Cremophor® EL 35

DP – Desvio padrão

DPR – Desvio padrão relativo

DRXP – Difração de raios-x de pó

DSC – *Differential scanning calorimetry* ou calorimetria diferencial exploratória

***f*2** – Fator de semelhança

FFSO – Forma farmacêutica sólida oral

FT-IR – *Fourier Transform Infrared* ou Espectroscopia na região do infravermelho

HBL – *Hidrophilic-Lipophilic balance*

HDL – *High density lipoprotein* ou lipoproteína de alta densidade

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima-A redutase

ICH – *International Conference on Harmonization*

KOL – Kollidon® CL-M

Kgf – Kilograma força

kN - Kilonewtons

LD – Limite de detecção

LDL – *Low density lipoprotein* ou lipoproteína de baixa densidade

Lf – Fator de carga de líquido

LQ – Limite de quantificação

MAC400 – Macrogol® 400

mM – Milimolar

PEG - Polietilenoglicol

PVP – Polivinilpirrolidona

p/p – Peso/peso

p/v – Peso/volume

v/v – Volume/volume

Q – Sigla do material carreador

q – Sigla do material de revestimento

r – Coeficiente de correlação

R – Razão entre material carreador e material de revestimento

R² – Coeficiente de determinação

SCB - Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SIN – Sinvastatina
SL – Sistemas Liquissólidos
SLCP – Sistemas Liquissólidos comprimidos
SLGRA – Sistemas Liquissólidos em grânulos
SLPÓ – Sistemas Liquissólidos em pó
SR – Sem revestimento
Tg – Transição vítrea
TGI – Trato gastrointestinal
TIP – Transformações induzidas pelo processamento
TLSS – Tampão lauril sulfato de sódio
TW80 – Tween 80
USP – *United States Pharmacopeia*
VA – Valor de aceitação
W – Sigla da medicação líquida
 θ – Ângulo de repouso estático
pa - Densidade aparente
pc - Densidade de compactação
 ϕ – Capacidade máxima de retenção de líquido para fluxo
 ψ – Capacidade máxima de retenção de líquido para compressibilidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	25
1.1. Objetivos.....	28
1.1.1. <i>Objetivo Geral</i>	28
1.1.2. <i>Objetivos Específicos</i>	28
2. REVISÃO DE LITERATURA	31
2.1. SOLUBILIDADE E SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA	31
2.2. TECNOLOGIA FARMACÊUTICA	33
2.2.1. <i>Formas farmacêuticas sólidas orais.</i>	35
2.3. ENSAIO DE DISSOLUÇÃO – ASPECTOS GERAIS	39
2.4. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	42
2.4.1. <i>Interpretação dos principais pontos de um delineamento experimental</i>	44
2.5. SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS	46
2.6. A SINVASTATINA	51
3. METODOLOGIA.....	57
3.1. MATERIAIS.....	57
3.2. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE SINVASTATINA	57
3.2.1. <i>Especificidade e seletividade.</i>	58
3.2.2. <i>Linearidade e Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ)</i>	58
3.2.3. <i>Exatidão</i>	59
3.2.4. <i>Precisão</i>	59
3.3. ESTUDO DE SOLUBILIDADE	60
3.4. PLANEJAMENTO FATORIAL D-OPTIMAL PARA AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS COMPONENTES DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS	60
3.5. PREPARAÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS	62
3.6. AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS NO AUMENTO DA SOLUBILIDADE AQUOSA DA SINVASTATINA – OBTENÇÃO DA RESPOSTA 1	65
3.7. AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS – OBTENÇÃO DAS RESPOSTAS 2, 3 E 4	65
3.7.1. <i>Densidade aparente e compactada</i>	65
3.7.2. <i>Índice de Carr e Razão de Hausner – Resposta 2 e 3</i>	66
3.7.3. <i>Ângulo de repouso estático - Resposta 4</i>	66

3.8. PREPARAÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS PARA O PROCESSO DE COMPRESSÃO.....	68
3.8.1. <i>Análise de compatibilidade</i>	68
3.8.2. <i>Preparação dos sistemas liquissólidos para compressão</i>	69
3.8.3. <i>Caracterização do fluxo</i>	70
3.9. APLICAÇÃO DOS TESTES GERAIS PARA COMPRIMIDOS	70
3.9.1. <i>Variação de peso</i>	70
3.9.2. <i>Dureza</i>	70
3.9.3. <i>Friabilidade</i>	71
3.9.4. <i>Doseamento</i>	71
3.9.5. <i>Uniformidade de doses unitárias</i>	71
3.10. PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS	71
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	75
4.1. VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA	75
4.1.1. <i>Especificidade e seletividade</i>	75
4.1.2. <i>Linearidade, LD e LQ</i>	78
4.1.3. <i>Exatidão</i>	79
4.1.4. <i>Precisão</i>	79
4.2. ESTUDO DE SOLUBILIDADE	80
4.3. AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS NO AUMENTO DA SOLUBILIDADE AQUOSA DA SINASTATINA – OBTENÇÃO DA RESPOSTA 1	81
4.3.1. <i>Análise fatorial D-Optimal para resposta 1</i>	85
4.4. AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS – OBTENÇÃO DAS RESPOSTAS 2, 3 E 4.....	91
4.4.1. <i>Análise fatorial D-Optimal para as respostas 2, 3 e 4</i>	94
4.5. PREPARAÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS PARA O PROCESSO DE COMPRESSÃO.....	99
4.5.1. <i>Análise de compatibilidade</i>	99
4.5.2. <i>Granulação e caracterização do fluxo</i>	106
4.6. APLICAÇÃO DOS TESTES GERAIS PARA COMPRIMIDOS	108
4.7. PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS	110
5. CONCLUSÕES	123

1. INTRODUÇÃO

Entre as novas entidades químicas desenvolvidas na indústria farmacêutica, estima-se que mais de 70% são praticamente insolúveis em água (COLOMBO et al., 2016; KAWABATA et al., 2011; SAYYAD; TULSANKAR; KOLAP, 2013). Por ser um dos fatores que interferem diretamente na taxa de dissolução de um fármaco, a baixa solubilidade aquosa tornou-se um desafio relevante para pesquisadores da área de desenvolvimento de formulações (ZHOU et al., 2017).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), desenvolvido por Amidon e colaboradores, é uma ferramenta que classifica os fármacos em quatro grupos com base nas suas características de solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal e auxilia na tomada de decisões, do ponto de vista farmacêutico, indicando possíveis obstáculos na etapa de formulação (AMIDON et al., 1995; KAWABATA et al., 2011). Por exemplo, fármacos Classe I ou III, que apresentam elevada solubilidade, podem ser formulados com estratégias mais simples. No entanto, para fármacos Classe II ou IV, de baixa solubilidade, existe a necessidade de estratégias para melhorar as propriedades físico-químicas e no caso dos Classe IV, biofarmacêuticas também, para obter-se uma biodisponibilidade adequada após a administração oral (GROO et al., 2017; KAWABATA et al., 2011).

Técnicas como dispersões sólidas, complexação, formação de cocristais, entre outras, podem superar problemas de dissolução de fármacos, contudo, os sistemas liquissólidos (SL) vêm demonstrando resultados promissores no desenvolvimento de formulações mais estáveis e com melhores taxa de dissolução, sendo um método simples, eficaz e de baixo custo (DROZD et al., 2017; FONG; IBISOGLY; BRANDL, 2015; JADHAV; IRNY; PATIL, 2017; SANKA et al., 2014).

Os SL são obtidos por meio da solubilização ou dispersão de um fármaco em um solvente não volátil e incorporação dessa mistura em excipientes sólidos, denominados carreador e material de revestimento (AZHARSHEKOUFEH et al., 2015; VRANÍKOVÁ; PAVLOKOVÁ; GAJDZIOK, 2016). Em 1998, Spireas e Bolton publicaram uma patente em que apresentaram a metodologia de preparação e um modelo matemático para a otimização das quantidades de excipientes necessárias para a obtenção de SL com propriedades de fluxo e compressibilidade satisfatórias (SPIREAS; BOLTON, 1998). Neste mesmo ano, dois artigos foram publicados utilizando a prednisolona (SPIREAS; SADU, 1998) e a hidrocortisona (SPIREAS; SADU; GROVER, 1998) como fármacos modelos. Desde então, dezenas de fármacos foram submetidos a esta

técnica e apresentaram melhores taxas de dissolução. Alguns trabalhos recentes utilizaram norfloxacino (SULIMAN; ANDERSON; ELKORDY, 2014), felodipino (PEZZINI et al., 2016), progesterona (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017) e rosuvastatina (VRANÍKOVÁ; PAVLOKOVÁ; GAJDZIOK, 2016).

Apesar de terem sido desenvolvidos há quase 20 anos, ainda há muito a ser explorado em relação à vasta disponibilidade de materiais que podem ser estudados e o número de fármacos que podem se beneficiar da técnica (GHADI; DAND, 2017).

Além disso, em se tratando de administração rotineira, a via oral é uma das mais comuns e mais convenientes, evitando possíveis efeitos indesejáveis como dor, no caso de injetáveis, ou sabor desagradável, no caso de formulações líquidas de uso oral, impactando na adesão dos pacientes ao tratamento. Entre as formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) mais comuns estão os comprimidos, que são muito bem aceitos, facilmente administrados e produzidos por meio de processos considerados simples aos olhos da indústria farmacêutica (BLAESI; SAKA, 2016; ZHOU; SEITZ, 2009).

Entretanto, os comprimidos possuem maiores chances de apresentar baixa biodisponibilidade quando comparados com outras formas farmacêuticas administradas oralmente, pois necessitam passar pelos processos de desintegração, desagregação e dissolução para então o fármaco estar disponível para ser absorvido através das membranas fisiológicas (AULTON; TAYLOR, 2013).

Quando utiliza-se soluções orais, o fármaco encontra-se solubilizado em um veículo e, conseqüentemente, sua absorção será mais rápida. No caso de suspensões, a substância ativa encontra-se na forma de pequenas partículas em contato com o veículo, o que facilita a sua dissolução nos fluidos fisiológicos. No caso de cápsulas, existe a necessidade de determinado tempo para a liberação do fármaco deste tipo de forma farmacêutica, porém a formulação já encontra-se na forma de pó ou grânulo, sem o elevado grau de compactação presente nos comprimidos, o que facilita a sua liberação (AULTON; TAYLOR, 2013).

Considerando o contexto apresentado, o uso de formulações liquissólidas pode ser uma alternativa eficiente para a obtenção de produtos com os benefícios inerentes aos comprimidos, tanto do ponto de vista tecnológico como terapêutico, além de garantir adequado perfil de dissolução e biodisponibilidade satisfatória para fármacos de baixa solubilidade aquosa (GHADI; DAND, 2017; VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK, 2013).

A sinvastatina (SIN), adotada neste estudo, apresenta-se como um fármaco modelo adequado na preparação de SL por possuir baixa solubilidade aquosa, sendo caracterizada como Classe II do SCB (FATTAHI et al., 2016). Outros trabalhos utilizaram a SIN para estudar e desenvolver SL, alguns exemplos são as publicações de Burra, Kudikala e Reddy, 2011, Abdelbardy, Amin e Salah, 2012, Kumar, 2014 e Annapura e colaboradores em 2016 que apresentaram melhores perfis de dissolução para esse fármaco (ABDELBARY; AMIN; SALAH, 2012; ANNAPURNA et al., 2016; BURRA; KUDIKALA; REDDY, 2011; KUMAR, 2014).

Os mecanismos envolvidos na melhoria das propriedades de dissolução de fármacos a partir de SL são o aumento da solubilidade e da área de superfície da substância ativa em contato com o meio, além do melhoramento das propriedades de molhabilidade da formulação (GHADI; DAND, 2017). No entanto, os trabalhos disponíveis na literatura, em sua maioria, são aplicações do modelo matemático de Spireas e Bolton para o desenvolvimento de formulações de comprimidos liquissólidos a partir de diferentes fármacos. Entretanto, ainda é necessária uma maior elucidação da influência de variáveis de formulação sobre as propriedades de dissolução de SL.

Neste estudo, foram investigados os fatores relacionados aos componentes dos SL que podem influenciar tanto na solubilidade e perfil de dissolução, quanto no comportamento de fluxo das formulações. O tipo de solvente não volátil; a quantidade de fármaco adicionada na medicação líquida, influenciando no estado físico da substância ativa (dissolvida ou dispersa); o tipo de revestimento ou até mesmo a ausência deste material foram os fatores estudados. Para isso, a construção de um delineamento experimental permitiu compreender não só os efeitos que estes fatores apresentam isoladamente sobre as respostas estudadas como também avaliar os efeitos de suas interações.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo Geral

Desenvolver e caracterizar comprimidos liquissólidos contendo o fármaco modelo sinvastatina, visando o aumento da solubilidade e taxa de dissolução.

1.1.2. Objetivos Específicos

- Desenvolver e validar metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência para quantificação da sinvastatina.

- Aplicar planejamento fatorial D-*Optimal* para avaliar a influência do tipo de solvente não volátil (Tween® 80, Macrogol® 400 e Cremophor® EL 35), do estado da sinvastatina presente na medicação líquida (solubilizada ou dispersa) e do tipo de material de revestimento (Aerosil®, Kollidon® ou, ainda, ausência de material de revestimento) sobre a solubilidade aquosa do fármaco e as propriedades de fluxo dos sistemas liquissólidos.

- Avaliar a compatibilidade da sinvastatina com os excipientes dos sistemas liquissólidos através das técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FT-IR).

- Avaliar as propriedades de fluxo dos sistemas liquissólidos através da determinação do índice de Carr, razão de Hausner e ângulo de repouso estático.

- Aplicar os testes gerais descritos para comprimidos como: variação de peso, dureza, friabilidade, teor e uniformidade de doses unitárias.

- Avaliar o perfil de dissolução *in vitro* dos sistemas liquissólidos em pó, granulados e comprimidos em meio de dissolução tampão fosfato pH 7,0 contendo 0,5 % de lauril sulfato de sódio (método farmacopeico) e tampão tampão fosfato pH 7,0 contendo 0,05 % de lauril sulfato de sódio.

- Comparar a taxa de dissolução dos sistemas liquissólidos comprimidos com o fármaco puro e comprimido comercial.

REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. SOLUBILIDADE E SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

O desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos deve assegurar a eficácia terapêutica. Entretanto, a eficácia terapêutica de um fármaco não é atribuída apenas à sua atividade farmacológica intrínseca. Fatores relacionados às propriedades físico-químicas, aos excipientes empregados nas formulações e ao processo de manufatura são responsáveis pela alteração no efeito farmacológico e biodisponibilidade dos medicamentos (KONNO et al., 2008; LÖBMANN et al., 2014; QU et al., 2015).

Dentre as propriedades que devem ser avaliadas durante o planejamento das formulações, com o objetivo de desenvolver medicamentos com o máximo de biodisponibilidade e o mínimo de toxicidade, está a solubilidade aquosa do fármaco (ALLEN et al., 2014).

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico determinante para a liberação e absorção do fármaco no organismo (SAVJANI; GAJJAR; SAVJANI, 2012). Para que este processo ocorra, as moléculas do fármaco passam da fase sólida para a fase de solução, em temperatura e pressão constantes e específicas. Dessa forma ficam disponíveis para serem absorvidas através das membranas biológicas, distribuídas no organismo e, então, exercerem o efeito terapêutico (FLORENCE; ATTWOOD, 2003; ALLEN et al., 2014), ou seja, independente da forma farmacêutica utilizada, para que ocorra absorção, o fármaco precisa encontrar-se solubilizado (SAVJANI; GAJJAR; SAVJANI, 2012).

Este parâmetro, pode ser descrito pela equação de Van't Hoff.

$$-\log X = \frac{\Delta H_f}{2,303.R} \left[\frac{T_0 - T}{T.T_0} \right] + \log \gamma \quad (1)$$

Onde:

X corresponde à solubilidade do soluto em fração molar,

ΔH_f refere-se ao calor de fusão,

T_0 é o ponto de fusão do sólido em unidades absolutas,

T é a temperatura da solução e

γ é o coeficiente de atividade que é determinado pelas forças intermoleculares de atração, que devem ser capazes de remover uma molécula de soluto da fase sólida para o solvente (HE, 2009).

A maioria dos novos fármacos desenvolvidos são classificados como insolúveis ou pouco solúveis em água. Conhecer os fatores que influenciam essa característica é imprescindível, pois interferem diretamente na biodisponibilidade tornando-se um desafio relevante para pesquisadores da área de desenvolvimento de formulações (COLOMBO et al., 2016; KAWABATA et al., 2011).

Fatores como a presença de grupos ionizáveis, índice de cristalinidade, tamanho de partícula, pKa do fármaco, presença de polimorfismo indicam as características de solubilidade de uma substância. Essas propriedades, juntamente com a capacidade de permeabilidade, são importantes influenciadores do comportamento *in vivo* de um fármaco (KHADRA et al., 2015).

Em 1995, Amidon e colaboradores desenvolveram o SCB que permitiu categorizar os fármacos fundamentando-se no princípio de que sua extensão e sua velocidade de absorção, quando administrado oralmente, depende de dois aspectos: a solubilidade e a permeabilidade do fármaco através das membranas biológicas (AMIDON et al., 1995) e dessa forma são organizados em quatro classes conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação dos fármacos segundo o SCB.

	Solubilidade	Permeabilidade
Classe I	Alta	Alta
Classe II	Baixa	Alta
Classe III	Alta	Baixa
Classe IV	Baixa	Baixa

Fonte: Adaptado de (NAINAR et al., 2012)

O fármaco é considerado de alta solubilidade quando a maior dose é solúvel em uma quantidade igual ou menor que 250 mL de soluções tampão na faixa de pH 1,2 a 6,8 e é considerado de alta permeabilidade quando a fração de dose absorvida é maior ou igual a 85 % da dose administrada (BRASIL, 2011).

O SCB é uma ferramenta fundamental para o desenvolvimento de formulações orais, sendo que as FFSO equivalem a maior parte dos medicamentos comercializados e apresentam vantagens devido a melhor aceitação e maior adesão terapêutica pelos pacientes, em relação a outros tipos de formas farmacêuticas (QIU et al., 2009).

Fármacos Classe II, por possuírem baixa solubilidade e alta permeabilidade, tornaram-se foco de pesquisas com objetivo de melhorar suas características farmacêuticas, ou seja, melhorar as características de

solubilidade para obter melhores perfis de dissolução e, consequentemente, melhor biodisponibilidade (BERGSTROM et al., 2014).

Além disso, compostos com baixa solubilidade podem apresentar também baixa molhabilidade quando expostos a solventes aquosos. Essa característica faz com que os compostos geralmente flutuem na superfície do meio e apresentem baixas taxas de dissolução (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2011).

Diversas técnicas têm sido desenvolvidas com o intuito de aumentar a solubilidade aquosa e as características de molhabilidade dos fármacos pouco solúveis, como por exemplo, produção de dispersões sólidas (NART et al., 2015; RIEKES et al., 2014), a micronização (OLUSANMI et al., 2014), a complexação com β -ciclodextrina (RIEKES et al., 2010), além da obtenção de microcápsulas (YOUSAF et al., 2015), sistemas autoemulsificantes (YADAVA et al., 2015), nanoemulsões (GROO et al., 2017) e sistemas liquissólidos (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017). Estas técnicas são cuidadosamente selecionadas levando em consideração as propriedades dos fármacos, excipientes e formas farmacêuticas almejadas (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2011).

2.2. TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

A partir de uma das profissões mais antigas da humanidade, como a do farmacêutico, pode-se dizer que toda tecnologia envolvida no manuseio de produtos em pó deixou de ser apenas uma arte e transformou-se em ciência com ampla aplicabilidade industrial, alimentícia e farmacêutica (GANESAN; ROSENTRATER; MUTHUKUMARAPPAN, 2008).

Pelo menos em algum momento da produção de medicamentos é necessário o contato com produtos em pó, e em média 80 % do que é produzido na indústria farmacêutica corresponde a misturas de pós na forma de comprimidos, sendo que estes pós apresentam diferentes comportamentos físicos (SARRAGUÇA et al., 2010).

Além dos processos convencionais básicos como misturas, muitas vezes é necessário modificar as propriedades das partículas visando melhor desempenho em relação ao fluxo, solubilidade e compressibilidade (GANESAN; ROSENTRATER; MUTHUKUMARAPPAN, 2008; MANGAL et al., 2016).

A tecnologia de pós, na área farmacêutica, não deixa de ser também um estudo na área de engenharia de superfície, que explora as características químicas e morfológicas da superfície de partículas. Em

geral, as propriedades como a forma, tamanho, rugosidade, molhabilidade, densidade, plasticidade, dureza, friabilidade e higroscopicidade são responsáveis pelas características singulares que os pós apresentam (CROWDER et al., 2003).

Existe um crescente interesse na obtenção de pós com tamanho de partícula cada vez menor devido à relação entre volume e espaço ocupado (LETURIA et al., 2014) e principalmente pelo aumento de área de superfície das partículas, que fornece vantagens como aumento da molhabilidade, aumento da taxa de dissolução e da permeabilidade (BI et al., 2017).

No entanto, partículas menores acarretam em maior força de adesão que envolve forças de atração/coesão e repulsão. Esse fenômeno está associado às forças eletrostáticas, que dependem da carga da superfície da partícula e de forças não-elétricas como Van der Waals ou capilares que podem tornar-se preponderantes em comparação às forças gravitacionais, que são bastante utilizadas nos processos da indústria farmacêutica (CROWDER et al., 2003; LETURIA et al., 2014; MANGAL et al., 2016).

O fluxo controlado por materiais coesos determina se o pó irá fluidizar, preencher pequenas cavidades em sistemas de compressão ou encapsulação, misturar ou segregar (VASILENKO; GLASSER; MUZZIO, 2011).

Além disso, o aumento da área de superfície, aumenta as forças interparticulares que diminuem a capacidade de escoamento das partículas. Essas propriedades são dependentes da densidade, sendo que partículas densas são propensas a fluir melhor do que partículas menos densas. Dessa forma, partículas mais esféricas e maiores do que 30 μm tendem a apresentar melhores propriedades de fluxo (CROWDER et al., 2003; JALLO et al., 2012; JUAREZ et al., 2017).

Alguns métodos são aplicados para a caracterização do comportamento dos materiais em pó, tais como o índice de Carr e a razão de Hausner, através da determinação das densidades aparente e compactada, que indicam características relacionadas a compactabilidade/compressibilidade. O ângulo de repouso e capacidade de avalanche são métodos indicados para avaliar as características de escoamento. Todos estes são considerados métodos de baixo custo e permitem desenvolver formulações de maneira mais eficiente do ponto de vista tecnológico (LETURIA et al., 2014; MOHAMMED et al., 2011).

Materiais com boas propriedades de fluxo fornecem ao produto final as condições adequadas de variação de peso, resistência física e uniformidade de conteúdo (SARRAGUÇA et al., 2010). Portanto, fica

clara a importância do conhecimento das propriedades físico-químicas dos materiais em pó que serão utilizados em uma formulação. A partir desse conhecimento é possível obter produtos com melhor desempenho farmacotécnico (CROWDER et al., 2003).

2.2.1. Formas farmacêuticas sólidas orais.

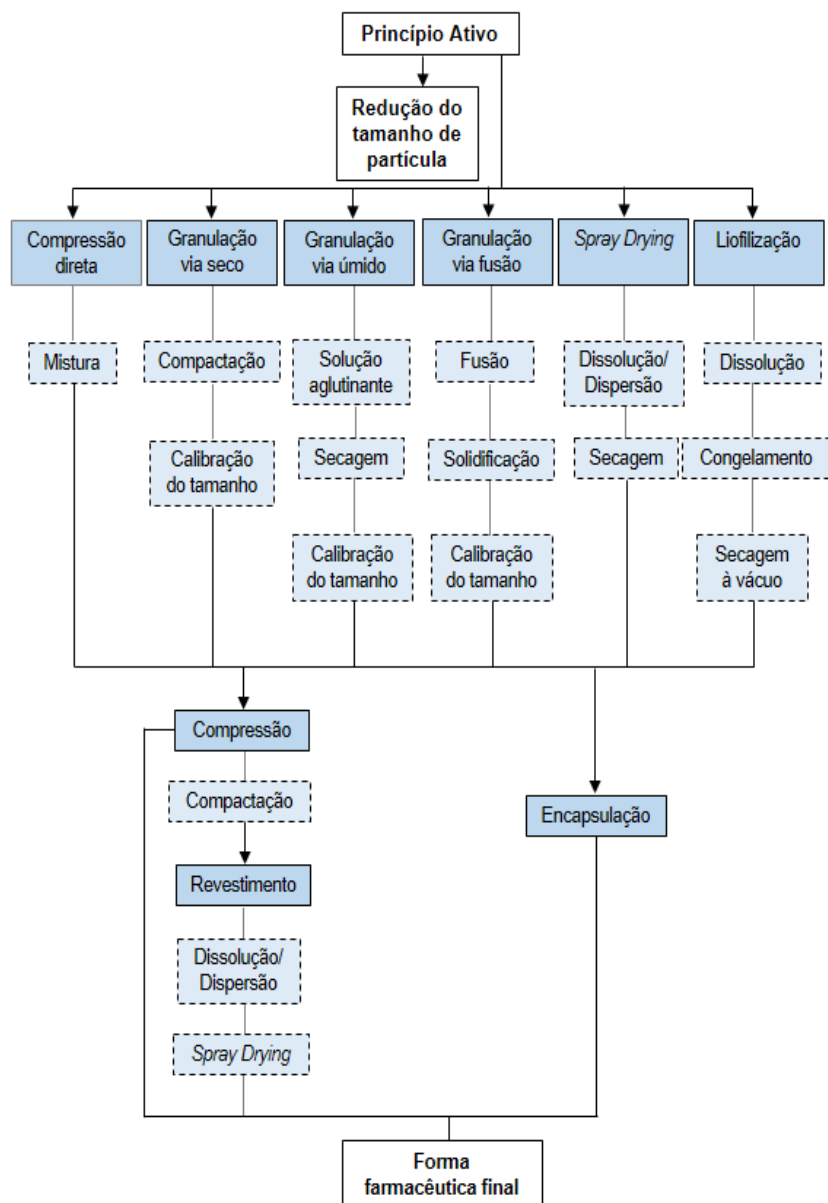
A via oral é umas das principais formas de administração de medicamentos e uma das mais convenientes para o paciente. Entre as FFSO mais comuns estão os comprimidos e as cápsulas, que são muito bem aceitos, facilmente administrados e produzidos por meio de processos considerados simples aos olhos da indústria farmacêutica (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2011).

A produção de comprimidos envolve a associação do princípio ativo a uma gama de excipientes considerados inertes. Isso significa que esses materiais não devem diminuir o efeito terapêutico do fármaco e sim auxiliar no processo de obtenção dos comprimidos. Além disso, os excipientes podem modular a liberação dos fármacos, interferir na aparência física e estabilidade dos comprimidos (CHADHA; BHANDARI, 2014).

A decisão de quais técnicas utilizar para obtenção dos comprimidos deve ser bem estabelecida e controlada a fim de assegurar que as funções, tanto do fármaco quanto dos excipientes, sejam as desejadas (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2011).

Uma abrangente descrição dos processos utilizados na preparação de FFSO pode ser encontrado na literatura (QIU et al., 2009; ALLEN et al., 2014). Algumas técnicas comumente utilizadas estão resumidas na Figura 1. O impacto sobre o princípio ativo e os desafios associados serão discutidos brevemente a seguir.

Figura 1. Processos que podem ser utilizados na preparação de formas farmacêuticas sólidas orais.



Fonte: Adaptado de (ZHOU; PORTER; ZHANG, 2009).

Após o planejamento da formulação e antes de ser submetida ao processo de compressão ou encapsulação, o pó precisa apresentar características de fluidez e compressibilidade adequadas. Muitas vezes uma simples mistura não é suficiente para proporcionar à formulação final essas características, e existe a necessidade de empregar técnicas que melhorem as características de coesão entre as partículas e que possam conferir à formulação um comportamento de escoamento adequado (MANGAL et al., 2016).

A granulação é uma das técnicas mais utilizadas para preparação de comprimidos ou cápsulas. Entre os tipos de granulação, a via seca consiste na compactação da mistura dos componentes da formulação com posterior calibração do tamanho das partículas compactadas. É utilizada em formulações contendo um princípio ativo sensível à umidade ou instável na temperatura de secagem. Além disso, o fato de não utilizar solvente, diminui as chances de mudanças de cristalinidade da substância ativa (ŠANTL et al., 2011).

A granulação via úmida consiste na adição de um líquido aglutinante à formulação. Esse material proporciona a agregação das partículas pequenas formando grânulos mais densos e com tamanho de partícula padronizado. As condições utilizadas no processo, como a quantidade de aglutinante, o tempo de mistura da formulação com o líquido de granulação, a temperatura de secagem, entre outras, não possuem um padrão especificado e variam de acordo com as necessidades da formulação (JAGTAP; PAWAR; JADHAV, 2015; VASILENKO; GLASSER; MUZZIO, 2011).

Existe também, o processo de granulação através da fusão de um ou mais excipientes, no qual o fármaco pode ou não atingir o ponto de fusão e também agir como um ligante. Os grânulos se formam durante ou após o processo de aferrecimento desses materiais. Esse processo é muitas vezes utilizado para obtenção de dispersões sólidas pois, em muitos casos, provoca mudança de cristalinidade ou amorfização do fármaco (BATRA; DESAI; SERAJUDDIN, 2016; ZHANG et al., 2004).

E por fim, o *spray drying* produz partículas de pó de tamanho e forma uniforme, podendo também ser utilizado para encapsular ou revestir fármacos, protegendo-os ou promovendo a sua liberação modificada a partir de FFSO. Além disso, pode ser utilizado na incorporação de partículas muito pequenas (que apresentam problemas de fluxo) em partículas maiores, por exemplo os *pellets* (BERINGHS et al., 2013). Já a liofilização utiliza temperaturas extremamente baixas e é frequentemente utilizada para obtenção de materiais amorfos (FONG; IBISOGLY; BRANDL, 2015).

A aplicação dessas técnicas, com exceção da liofilização, auxilia na obtenção de formulações com melhores propriedades de fluxo e poderão então, ser comprimidas ou encapsuladas (ZHOU; PORTER; ZHANG, 2009).

Durante a formação dos comprimidos, a formulação está sujeita à forças de compressão de até 40 kN, com tempos de permanência na ordem dos milissegundos (ZHOU; PORTER; ZHANG, 2009). O impacto energético causado por essa força pode provocar alterações físico-químicas no fármaco ou excipientes. Alguns estudos relatam transformações polimórficas da cafeína, benzidamina e cloridrato de maprotilina após o processo de compressão (CHAN, H. K.; DOELKER, 1985; JUBAN; BRIANÇON; PUEL, 2016) e outros estudam a influência que o processo de manufatura possui sobre os fármacos (JUBAN; BRIANÇON; PUEL, 2016; ZHANG et al., 2004).

Existem ainda, trabalhos que sugerem possíveis alterações moleculares após a compressão de dispersões sólidas, como quebra de ligações de hidrogênio que podem induzir a recristalização do material amorfo obtido com essa técnica. Essa influência pode impactar na taxa de liberação dos fármacos e na estabilidade das dispersões sólidas (NANJWADE et al., 2010; SINGH et al., 2016; WORKU; AARTS; VAN DEN MOOTER, 2014).

Além disso, os fármacos e excipientes podem apresentar diferentes formas cristalinas ou fases amorfas. Através do atrito mecânico, temperatura ou pressão utilizadas na obtenção das FFSO, podem alterar a sua forma cristalina e como consequência desse fenômeno, apresentar uma composição sólida imprevisível que pode interferir no efeito terapêutico do fármaco (JUBAN; BRIANÇON; PUEL, 2016).

A qualidade de uma FFSO depende de vários fatores, como, o tipo e a quantidade de excipientes utilizados em uma formulação, bem como o processo de manufatura escolhido. Outro aspecto importante é o conhecimento do potencial para alterações polimórficas que o princípio ativo possui e como elas podem ser induzidas pelos processos de fabricação (HADŽOVIĆ et al., 2010).

Portanto, existe a necessidade de um conhecimento integrado entre as opções de processos de manufatura, estudos de compatibilidade e possíveis alterações polimórficas, a fim de assegurar a qualidade do produto final (JUBAN; BRIANÇON; PUEL, 2016; SAFFARI; EBRAHIMI; LANGRISH, 2016; ZHANG et al., 2004).

2.3. ENSAIO DE DISSOLUÇÃO – ASPECTOS GERAIS

A liberação do fármaco a partir da FFSO envolve três principais etapas: desintegração, desagregação e dissolução. A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual o fármaco é liberado da sua forma farmacêutica e torna-se disponível para ser absorvido pelo organismo (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2011).

O ensaio de dissolução é o teste *in vitro* utilizado para avaliar as etapas citadas anteriormente e é considerado uma das ferramentas mais importantes no desenvolvimentos de formulações (BONI; BRICKL; DRESSMAN, 2007). O perfil de dissolução é obtido através da plotagem do percentual de fármaco liberado nas alíquotas coletadas em intervalos de tempo preestabelecidos *versus* o tempo (SKRIPNIK et al., 2016)

Dependendo da classificação do fármaco no SCB, os resultados do ensaio de dissolução podem estar estreitamente relacionados com o comportamento *in vivo*. No caso de fármacos classe II, que possuem alta permeabilidade e baixa solubilidade, a solubilidade do fármaco é o fator limitante no processo de absorção e dessa forma, a dissolução pode ser o fator controlador da liberação do princípio ativo para a corrente sanguínea (PARK; CHOI, 2006).

Em relação aos aparelhos utilizados nos ensaios de dissolução, em 1970 a Farmacopeia Americana adotou o aparato cesto (Aparato USP 1), utilizado para comprimidos ou cápsulas que flutuam no meio de dissolução. Em 1978 o aparato pá (Aparato USP 2) foi reconhecido a partir das evoluções dos estudos de ensaios de dissolução. Contudo, a necessidade de modificação do meio de dissolução durante os testes, a fim de, simular as mudanças de pH do TGI, fizeram com que em 1991 fosse incorporada à Farmacopeia Americana, o aparato de cilindros recíprocos (Aparato USP 3) que é principalmente aplicado para avaliação de FFSO de liberação modificada (USP37-NF32, 2014).

Atualmente são descritos, o aparato de célula de fluxo (Aparato USP 4) que possui como vantagens a manutenção de condições *sink* para fármacos pouco solúveis (D'ARCY; LIU; CORRIGAN, 2011). Ainda a USP cita o aparato pá sobre disco (Aparato USP 5), cilindro rotatório (Aparato USP 6) e suportes recíprocos (Aparato USP 7) que são utilizados para outras formas farmacêuticas, que não as sólidas orais (USP37-NF32, 2014).

Em relação ao meio de dissolução, a adequada escolha apresenta-se como um fator importante. De um modo geral, considera-se que o meio de dissolução deve simular todas as condições fisiológicas (D'ARCY; LIU; CORRIGAN, 2011; DRESSMAN; REPPAS, 2000; KOSTEWICZ

et al., 2014) e o primeiro passo é avaliar as características de solubilidade e estabilidade do fármaco no meio de dissolução e o local em que o fármaco é liberado ao longo do TGI (USP37-NF32, 2014).

Alguns meios de dissolução são bastante utilizados a fim de simular o pH de diferentes partes do TGI e com isso, demonstram como o fármaco comporta-se em pH extremamente baixos, como do estômago ou mais elevados, como é encontrado na primeira porção do intestino. Os perfis de dissolução obtidos nesses meios de dissolução auxiliam na distinção de um FFSO de liberação imediata ou modificada (MARTIN; GRAY, 2011; PARK; CHOI, 2006).

Porém, para fármacos pouco solúveis em água, tais como, classe II e IV (SCB), existe uma dificuldade em selecionar meios que sejam discriminativos entre as distintas amostras, pois muitas vezes, os meios de dissolução não solubilizam totalmente esses fármacos. Para isso, foi proposto a utilização de meios contendo tensoativos, pois entre outros métodos testados, esse seria o que mais se assemelharia às condições do TGI, que também possui componentes tensoativos como por exemplo, sais biliares, lecitina, colesterol e seus ésteres (KOSTEWICZ et al., 2014; PARK; CHOI, 2006).

A emulsificação através das micelas formadas pelos sais biliares são responsáveis pela solubilização de alimentos, promoção da absorção de nutrientes e podem aumentar drasticamente a absorção de fármacos pouco solúveis em água (BALAKRISHNAN et al., 2004).

Porém, vários parâmetros devem ser investigados na escolha do meio de dissolução que utiliza tensoativos. Um estudo realizado por Park e Choi em 2006, avaliou três fármacos (nimesulida, ibuprofeno e ácido mefenâmico) em três meios de dissolução contendo tensoativos com características catiônicas (bromidrato de cetiltrimetilamonio), aniônicas (lauril sulfato de sódio) e não-iônicas (polissorbato 80). Esse estudo concluiu que a classe de tensoativos utilizada no meio de dissolução interfere diretamente na taxa de dissolução dos fármacos (PARK; CHOI, 2006). Alguns estudos sugerem a utilização de baixas concentrações de tensoativos quando o objetivo é obter meios de dissolução discriminativos (GUZMAN et al., 2016; MARTIN; GRAY, 2011).

Além do meio de dissolução há outras variáveis que afetam os ensaios de dissolução e são divididas em quatro categorias, sendo elas: instrumental; técnica de dissolução; operacional e fármaco/forma farmacêutica (LONG, M.; CHEN, 2009).

Em relação ao fármaco e a forma farmacêutica, fatores como presença de polimorfismos, estado cristalino ou amorfo do fármaco, solubilidade, higroscopicidade, tamanho de partícula, excipientes da

formulação e processo de compressão, precisam ser estudados, pois influenciam nas taxas de liberação dos fármacos (LONG, M.; CHEN, 2009).

O conhecimento das características de solubilidade e pKa do ativo permitem prever a sua dissolução no TGI, por exemplo, fármacos com características ácidas, solubilizam melhor no intestino pois estarão em sua forma ionizada (KOSTEWICZ et al., 2014; LONG, M.; CHEN, 2009).

Outro fator importante, é o tipo de excipiente utilizado para compor uma FFSO. Os excipientes podem interagir com o fármaco e resultar em uma formulação mais ou menos solúvel. Por exemplo, o uso de desintegrantes podem auxiliar na desintegração dos comprimidos e facilitar o contato do fármaco com o meio de dissolução. Outros excipientes podem ser utilizados para FFSO de controle modificado devido suas características de formação de matriz ou intumescimento. A escolha dos excipientes pode influenciar drasticamente na taxa de dissolução de um fármaco (ARIYASU; HATTORI; OTSUKA, 2016; KONNO et al., 2008; QU et al., 2015).

Existe ainda, os fatores relacionados com o processo de manufatura selecionado para o desenvolvimento de uma FFSO. As transformações induzidas pelo processamento (TIP) incluem todas as transformações químicas ou físicas, tais como, formação de polimorfos, hidratos ou amorfização causadas por uma ou mais etapas do processo de manufatura (JUBAN; BRIANÇON; PUEL, 2016; ZHANG et al., 2004). Na área farmacêutica, essas alterações possuem impacto tanto econômico quanto sanitário, pois podem afetar a qualidade do produto final, como por exemplo a taxa de dissolução do fármaco (JUBAN; BRIANÇON; PUEL, 2016; NEWMAN; WENSLOW, 2016).

Na literatura, as TIPs mais relatadas acontecem durante os processos de moagem (para redução de tamanho de partícula), granulação (para melhoramento das propriedades de fluxo) e compressão (OSORIO; SOWRIRAJAN; MUZZIO, 2016).

O processo de compressão pode influenciar diretamente na taxa de dissolução do fármaco. Estudos relatam que a compressão dos materiais em pó pode resultar no rearranjo ou deformação das partículas e formação de ligações interparticulares entre fármaco e excipientes (NANJWADE et al., 2010; WANG; WEN; DESAI, 2010).

Em suma, percebe-se como o ensaio de dissolução é uma ferramenta indispensável durante todo o desenvolvimento de uma FFSO. No entanto, a escolha do meio de dissolução deve permitir uma análise discriminativa entre as formulações (PARK; CHOI, 2006) e auxiliar a identificar os fatores que possam limitar a taxa de dissolução.

Em se tratando das condições operacionais estas devem ser selecionadas através de estudos que permitam identificar possíveis problemas na formulação final, fazendo com que as FFSO que não tenham condições para uso sejam reprovadas e as que estão de acordo sejam aprovadas (LONG, M.; CHEN, 2009).

2.4. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

No âmbito farmacêutico é muito comum deparar-se com a necessidade de experimentos que requerem a avaliação de um elevado número de variáveis, a fim de conhecer o comportamento de um sistema e determinar quais as melhores condições experimentais para obter a melhor resposta (BRUNS; SCARMINIO; NETO, 2010; HANRAHAN; LU, 2006).

Em um primeiro momento, quando se pretende iniciar os experimentos e com o intuito de manter tudo sob controle, existe uma tendência de explorar uma variável de cada vez até descobrir qual nível produz a melhor resposta. Porém, essa metodologia muitas vezes proporciona um elevado número de experimentos e baixa relação custo benefício. Ao contrário do que se pode imaginar, explorar todas as variáveis ao mesmo tempo pode ser muito mais eficiente, uma vez que as variáveis podem influenciar mutuamente e o valor ideal para uma delas pode depender do valor da outra. Esse comportamento é chamado de interação entre fatores e é um fenômeno que ocorre com frequência (BRUNS; SCARMINIO; NETO, 2010).

Para isso, existe uma tendência em utilizar delineamento experimental, como por exemplo, planejamentos fatoriais e metodologia de superfície de resposta (MYERS; MONTGOMERY; ANDERSON-COOK, 2009).

A utilização dessas técnicas permite investigar como os efeitos de todos os fatores influenciam as respostas, minimizando o trabalho necessário e o custo dos experimentos. Além disso, pode auxiliar a pesquisa em como melhorar a qualidade do produto resultante e quais fatores experimentais devem ser controlados para que a qualidade do produto seja assegurada (RANGA et al., 2014).

Termos como “fatores” ou “variáveis independentes” se referem às condições em que as formulações foram testadas, como por exemplo, quais solventes ou excipientes foram utilizados. O objetivo do pesquisador é descobrir quais valores ou “níveis” produzem a melhor resposta, sendo que o conjunto de fatores e níveis constituem o “domínio experimental”. Os termos “resposta” ou “variáveis dependentes” se

referem à condição resultante da variação dos fatores, como por exemplo, solubilidade aquosa do fármaco (HANRAHAN; LU, 2006; WEISSMAN; ANDERSON, 2015).

Basicamente, existe uma linha de raciocínio que ajuda a definir quais tipos de delineamento experimental são capazes de fornecer exatamente o tipo de informação que é procurada. Dependendo do que se deseja, algumas técnicas são mais vantajosas, enquanto que outras serão simplesmente inúteis (BRUNS; SCARMINIO; NETO, 2010).

Quando a situação encontra-se em etapa inicial e sequer se sabe quais variáveis são mais importantes para o estudo, o uso de planejamentos fatoriais fracionários são indicados a fim de realizar um estudo de triagem para descartar as variáveis não relevantes (BRUNS; SCARMINIO; NETO, 2010). Os planejamentos fatoriais fracionários são extremamente econômicos e permitem avaliar dezenas de fatores de uma vez (KHADRA et al., 2015).

Se as variáveis já foram selecionadas o próximo passo é determinar quantitativamente sua influência sobre as respostas, bem como suas interações. O uso de planejamentos fatoriais completos ou ainda, a modelagem por mínimos quadrados, são as técnicas indicadas para essas etapas. Porém, muitas vezes o objetivo é otimizar um sistema, ou seja, maximizar ou minimizar uma resposta, para isso a técnica mais conveniente é a metodologia de superfícies de resposta ou ainda métodos sequenciais ou simultâneos (BRUNS; SCARMINIO; NETO, 2010; HANRAHAN; LU, 2006).

Os métodos sequenciais são adotados em planejamentos do tipo Simplex, em que é realizado um pequeno número de experimentos e o domínio experimental é deslocado a medida que os experimentos são realizados. Os métodos de otimização simultânea trabalham a partir de um conjunto de experimentos pré-definidos e possibilitam a construção de um modelo matemático por meio de regressão linear (KHURI; MUKHOPADHYAY, 2010).

O processo de otimização é bastante delicado e usualmente envolve a predição de condições que, embora dentro do domínio experimental, não foram realizadas experimentalmente. Dessa forma, esse processo só deve ser utilizado fazendo uso de delineamentos com alto poder preditivo, como por exemplo, metodologia de superfícies de respostas. Os planejamentos fatoriais não apresentam capacidade preditiva suficiente para permitir um processo de otimização confiável, a não ser que tenham sido preparados com essa finalidade, empregando algoritmos do tipo *Optimal*, por exemplo (SÁNCHEZ; SARABIA; ORTIZ, 2012).

Os algoritmos do tipo *Optimal* são ferramentas matemáticas utilizadas para ajustar a matriz experimental e assim satisfazer algumas necessidades específicas dos delineamentos experimentais. Esse algoritmo pode ser utilizado independentemente do tipo de técnica escolhida (triagem, fatoriais completos, superfície de resposta) e entre os algoritmos disponíveis, o *D-Optimal* é um dos mais populares (NIST/SEMATECH, 2012; SAMBO; BORROTTI; MYLONA, 2014; SÁNCHEZ; SARABIA; ORTIZ, 2012).

O algoritmo *D-Optimal*, geralmente é utilizado quando os delineamentos clássicos não se aplicam e basicamente tem como finalidade a redução da variância na determinação dos coeficientes dos fatores, ou seja, permite conhecer melhor a magnitude da influência de cada fator e suas interações nas respostas analisadas (JONES; GOOS, 2012; KHURI; MUKHOPADHYAY, 2010; SAMBO; BORROTTI; MYLONA, 2014).

Como os planejamentos fatoriais podem fornecer uma elevada quantidade de ensaios experimentais, os critérios de *D-Optimal* podem ser usados para selecionar um subconjunto de todas as combinações possíveis. Em suma, permitem selecionar a melhor combinação de ensaios experimentais dentro dos limites determinados pelo pesquisador. Por exemplo, quando se tem 4 fatores e cada um com 3 a 4 níveis, o fatorial completo será enorme. Supondo que só se pode executar 11 observações, a utilização do *D-Optimal* serviria para escolher os 11 melhores experimentos de um fatorial (KRABER, 2005; ZHOU et al., 2017)

Esses planejamentos devem ser usados com cuidado, considerando a necessidade de conhecimento do assunto estudado para decidir se o design é aceitável (KRABER, 2005).

2.4.1. Interpretação dos principais pontos de um delineamento experimental

Existe uma gama de *softwares* que possibilitam a construção dos delineamentos experimentais de uma maneira segura e moderna. Apesar disso, o embasamento teórico em estatística é fundamental para que a interpretação dos resultados disponibilizados pelo programa seja analisado corretamente. A seguir, serão abordados brevemente alguns dos principais parâmetros de análise de um modelo estatístico (HANRAHAN; LU, 2006; WEISSMAN; ANDERSON, 2015).

Em relação ao intervalo de confiança, afirma-se que o valor de p representa a chance ou probabilidade do efeito observado entre os fatores

ser devido ao acaso e não sobre os fatores que estão sendo estudados. Na grande maioria das áreas, é utilizado um valor de $p < 0,05$. Isso significa que se tem como margem de segurança 5 % de chance de erro ou 95 % de chance das respostas obtidas estarem corretas (BRUNS; SCARMINIO; NETO, 2010).

A interpretação do coeficiente de determinação (R^2) é um dos parâmetros que normalmente geram dúvidas em relação ao que é considerado satisfatório ou não. Em primeiro lugar, deve-se concentrar nos valores R^2 ajustado e R^2 predito que são fornecidos pelo modelo após análise de variância. O R^2 pode ser elevado simplesmente pela adição de novos termos para o modelo, mesmo que não sejam estatisticamente relevantes. Porém, quando o modelo é adicionado com termos não relevantes, o R^2 ajustado basicamente não muda, e o R^2 predito tende a diminuir. Em geral, uma regra empírica é que os valores entre os coeficientes devem apresentar uma diferença menor que 0,2 (KRABER, 2005; MYERS; MONTGOMERY; ANDERSON-COOK, 2009).

Não existe um valor de "corte" comumente utilizado para considerar o R^2 adequado ou não, devendo-se avaliar se o objetivo é construir um modelo que precise fornecer com precisão a influência dos fatores (normalmente utilizando metodologia de superfície de resposta), então é desejável ter um alto R^2 ajustado e predito (preferencialmente $> 0,70$). Por outro lado, se o objetivo é simplesmente identificar quais fatores e interações são relevantes (modelos para triagem como fatoriais fracionários) basta que o modelo seja estatisticamente relevante e que não ocorra falta de ajuste. As ferramentas gráficas mostram a direção para encontrar o ponto ótimo, mas esse modelo não deve ser utilizado para prever comportamentos (KRABER, 2005; SCHROEDER; SJOQUIST; SEPHAN, 2017).

Em relação à interpretação da falta de ajuste do modelo estatístico, quando este apresenta relevante falta de ajuste, significa que a variação das replicatas previstas pelo modelo é menor do que a encontrada experimentalmente ou a variação entre as replicatas é baixa porém o modelo não é tão preditivo. Neste caso, possíveis transformações podem ser uma alternativa de ajuste (KRABER, 2005).

As transformações aplicam uma função matemática a todos os dados de resposta. Por padrão, a opção de transformação é definida como "none", o que significa que os dados de resposta serão analisados como foram inseridos no *software*. Porém, podem ser necessárias transformações para satisfazer os pressupostos que tornam a análise de variância (ANOVA) válida (KRABER, 2005).

2.5. SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS

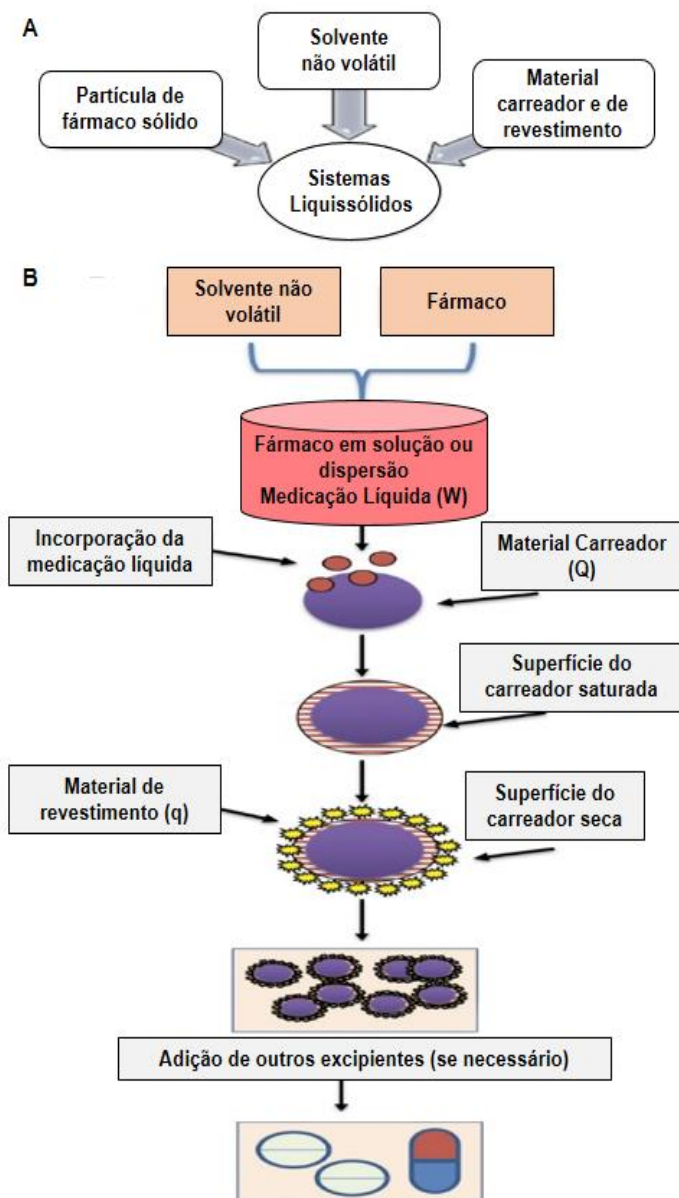
Os primeiros SL foram desenvolvidos por Spireas e Bolton na década de 90 como uma alternativa no desenvolvimento de FFSO utilizando fármacos pouco solúveis em água buscando atingir melhores taxas de dissolução. Para isso descreveram a metodologia de preparação e um modelo matemático para a otimização das quantidades de excipientes necessárias para a obtenção de SL com propriedades de fluxo e compressibilidade satisfatórias (AZHARSHEKOUFEH et al., 2015; SANKA et al., 2014; SPIREAS; BOLTON, 1999).

A técnica destaca-se por permitir que o fármaco permaneça solubilizado na formulação final, por promover o aumento da molhabilidade e da área de superfície disponível para dissolução (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017).

Essa tecnologia consiste na mistura de uma solução ou dispersão do fármaco em solvente não volátil miscível em água que é denominada de medicação líquida. Adicionalmente, a medicação líquida é convertida em pó através da adição de excipientes sólidos adequados, denominados de material carreador e de revestimento.

A medicação líquida é absorvida para o interior dos poros das partículas do carreador que, quando saturados, formam uma camada na superfície do carreador que é instantaneamente absorvida pelas partículas do material de revestimento, obtendo-se um pó seco de fluxo livre, boa compressibilidade que pode ser encapsulado ou comprimido (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017; LU et al., 2016; SPIREAS; BOLTON, 1999). O mecanismo da formação de um SL está representado na Figura 2, bem como a nomenclatura tradicionalmente utilizada para essa técnica.

Figura 2. (A) Componentes dos sistemas liquissólidos; (B) Processo de obtenção dos sistemas liquissólidos.



Fonte: Adaptado de (GHADI; DAND, 2017).

O modelo matemático dos SL é usado para calcular as quantidades requeridas do carreador (Q) e do material de revestimento (q) para que a formulação seja capaz de absorver toda medicação líquida sem prejudicar as propriedades de fluxo e compactação da formulação. Dois elementos importantes para o cálculo são a razão de excipiente (R) e o fator de carga de líquido (Lf) (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017; SPIREAS, S.; BOLTON, 2002; SPIREAS; BOLTON, 1999).

Primeiramente é necessário realizar a determinação do potencial de retenção de líquido dos materiais carreadores e de revestimento para manter boas propriedades de fluxo (ϕ -valor) e compressibilidade (Ψ -valor). O ϕ -valor é definido como a capacidade máxima do carreador e do revestimento em absorver líquidos sem prejudicar as propriedades de fluxo. Esse parâmetro é calculado através da determinação do ângulo de repouso de uma mistura entre material carreador/solvente não volátil ou material revestimento/solvente não volátil na proporção que não exceda o valor de ângulo de repouso de 33°, considerado para fluxo ótimo (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017). O ϕ -valor é calculado através da seguinte equação:

$$\phi = \frac{\text{Peso do líquido}}{\text{Peso do sólido}} \quad (2)$$

O Ψ -valor é definido como a capacidade máxima do carreador e do revestimento em absorver líquidos sem prejudicar a capacidade de compactação da formulação e obter comprimidos com dureza e friabilidade adequadas. Caso a quantidade de líquido for superior a capacidade de absorção do carreador e do revestimento, existe a possibilidade de extravasamento de solvente não volátil e consequentemente de fármaco também. O Ψ -valor é calculado através da teoria de pacticidade, definida como a resistência do comprimido ao esmagamento. Após a definição de ϕ -valor e Ψ -valor para o carreador e revestimento, é possível determinar o Lf para os dois materiais, através das equações (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017; PEZZINI et al., 2016; SPIREAS; BOLTON, 1999):

$$\phi Lf = \phi \text{ carreador} + \phi \text{ revestimento}/R \quad (3)$$

$$\Psi Lf = \Psi \text{ carreador} + \Psi \text{ revestimento}/R \quad (4)$$

O Lf é igual ao menor valor entre ϕLf e ΨLf . O R em questão, significa a proporção entre carreador e revestimento ideal para produzir

um SL, e segundo Spireas e Bolton deve ser de 20 (SPIREAS; BOLTON, 1999). Após definir o L_f ótimo para carreador e revestimento, Q e q podem ser calculados através das equações:

$$L_f = \frac{W}{Q} \quad (5)$$

$$q = \frac{Q}{R} \quad (6)$$

Onde W é a massa correspondente ao peso do solvente não volátil mais o fármaco, denominada de medicação líquida (PEZZINI et al., 2016; SPIREAS, S.; BOLTON, 2002; SPIREAS; BOLTON, 1999).

Em relação aos componentes que fazem parte do SL, os solventes não voláteis são responsáveis pela formação da medicação líquida. Nesta etapa, o fármaco deverá estar solubilizado ou disperso em um solvente orgânico inerte e preferencialmente miscível em água, como por exemplo, polietilenoglicol (PEG), polisorbato e tipos de óleos como de rícino (NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011). Quanto maior for a solubilidade do fármaco no solvente, maior a fração de partículas moleculamente solúveis conferindo assim, o aumento na taxa de dissolução (LU et al., 2016).

Os materiais carreadores são partículas relativamente grandes e porosas que permitem a incorporação de líquidos (KULKARNI et al., 2010; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011). Os carreadores comumente utilizados para produção dos SL são celulose microcristalina (CMC), lactose, sorbitol e amido, sendo que recentemente o fosfato de cálcio dibásico anidro (Fujicalin®) e o magnésio aluminometasilicato (Neusilin®) estão sendo utilizados como uma opção moderna, pois apresentam maior potencial de retenção de líquido (HENTZSCHEL et al., 2012; JADHAV; IRNY; PATIL, 2017).

Os materiais de revestimento são partículas finas e altamente adsorventes que juntamente ao carreador contribuem para a secagem da formulação. Os materiais normalmente utilizados são dióxido de silício coloidal, silicato de cálcio e sílica (KULKARNI et al., 2010; LU et al., 2016; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011). Recentemente, o uso de superdesintegrantes como a crospovidona foi proposto como material de revestimento por possuir capacidade de desintegrar mesmo em baixas concentrações (PEZZINI et al., 2016; VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK, 2013).

Além disso, outros excipientes podem ser adicionados, afim de conferir à formulação melhores propriedades de fluxo, compactação ou

desintegração, quando submetidas ao ensaio de dissolução (VRANÍKOVÁ; PAVLOKOVÁ; GAJDZIOK, 2016).

Os SL promovem a melhora na dissolução do fármaco devido a três principais mecanismos: aumento da área de superfície e solubilidade do fármaco em contato com o meio e o aumento da molhabilidade da formulação (GHADI; DAND, 2017; JAVADZADEH et al., 2007; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; YADAV; YADAV, 2009).

Além de melhorar as taxas de dissolução de fármacos de baixa solubilidade, os SL apresentam outras vantagens como baixo o custo de produção e são industrialmente viáveis (AZHARSHEKOUFEH et al., 2015; KULKARNI et al., 2010; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

Os SL apresentam algumas limitações como por exemplo a dificuldade em utilizar doses mais elevadas do fármaco na formulação. Altas doses requerem maior quantidade de solvente não volátil e consequentemente maior quantidade de excipientes sólidos para incorporar a medicação líquida. Com isso, o peso do comprimido aumenta, dificultando a deglutição pelo paciente (LU et al., 2016). Contudo, a utilização de solventes não voláteis com viscosidade elevada e materiais sólidos modernos que apresentam alta capacidade de absorção de líquidos, estão sendo utilizadas como soluções para essa limitação (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017; LU et al., 2016).

Os SL tem sido empregados com sucesso na melhora da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis para liberação imediata tais como o, clonazepam (SANKA et al., 2014), o felodipino (PEZZINI et al., 2016), a progesterona (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017), a griseovulfina (ELKORDY et al., 2012), o norfloxacino (SULIMAN; ANDERSON; ELKORDY, 2014) e a rosuvastatina (KAMBLE; SHAIKH; CHAUDHARI, 2014). Além de serem utilizados na produção de comprimidos de liberação modificada (NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011), para minimizar a influência da variação de pH do meio na liberação do fármaco (EL-HAMMADI; AWAD, 2012), para transformar nanoemulsões em produtos sólidos (ABDELBARAY; AMIN; SALAH, 2012) e conferir fotoestabilidade às FFSO (KHAMES, 2013).

Poucos e recentes estudos têm investido na pesquisa da influência dos componentes dos SL e até mesmo na utilização de outras técnicas em conjunto. Contudo, isso vem sendo fundamental para o avanço e otimização dos SL que mostram-se como uma técnica simples e promissora (JAVAHARI; CARTER; ELKORDY, 2014; VRANÍKOVÁ; PAVLOKOVÁ; GAJDZIOK, 2016).

2.6. A SINVASTATINA

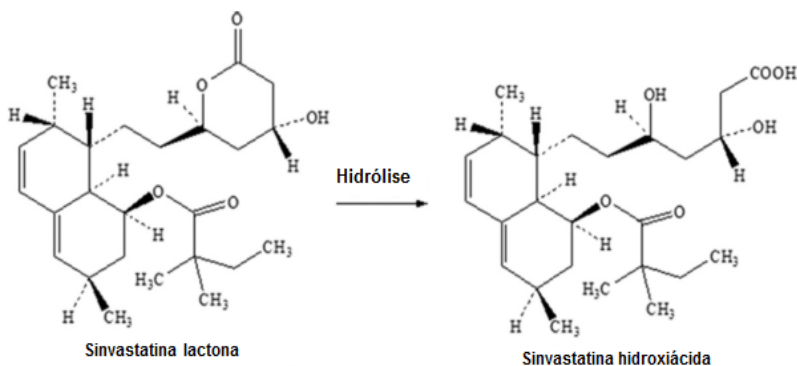
A SIN faz parte da família de fármacos conhecidos como estatinas, que emergiram para prevenção de doenças cardiovasculares e que se mostraram efetivas na redução da morbidade de doenças coronárias abrangendo um amplo grupo de risco (HARISA; ALOMRANI; BADRAN, 2017; MURTAZA, 2012). As dislipidemias como o aumento da concentração de triglicerídeos plasmático, colesterol total e sua fração LDL (*low-density lipoprotein*) e a redução da fração HDL (*high-density lipoprotein*), são os principais fatores no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. No Brasil, as doenças cardiovasculares são atualmente a principal causa de morte, sendo responsáveis por 30,69% dos óbitos em 2011 (BRASIL, 2012).

Além da SIN, a família das estatinas inclui compostos naturais como a mevastatina e a lovastatina, isoladas de culturas do *Penicillium citrinum* e *Aspergillus terreus*, biosintéticos como a pravastatina e sintéticas como a atorvastatina e a rosuvastatina (MURTAZA, 2012).

A SIN foi desenvolvida a partir da lovastatina através da inserção de uma metila no carbono alfa à carbonila da função éster da estrutura. A forma lactona é administrada como pró-fármaco e após absorção é rapidamente hidrolisada, no fígado e tecidos não hepáticos, em seu metabólito ativo sinvastatina β -hidroxiácida (GEBBERS et al., 2016; YANG; HWANG, 2006) (Figura 3).

A SIN apresenta tempo de meia vida de 3 horas e biodisponibilidade de 5 %, indicando extenso metabolismo de primeira passagem no fígado (MURTAZA, 2012).

Figura 3. Estrutura química da sinvastatina lactona e sua conversão para forma β -hidroxiácida



Adaptado de (MALENOVIĆ et al., 2010)

A SIN é um inibidor seletivo e competitivo da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A (HMG-CoA) redutase, enzima chave que catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato que é responsável pela síntese de colesterol (HEFNAWY; AL-OMAR; JULKHUF, 2009; NOVÁKOVÁ; ŠATÍNSKÝ; SOLICH, 2008).

Estudos vêm sugerindo outras atividades farmacológicas da SIN, como diminuição no crescimento de tumores (ALI; NAZZAL, 2009), tratamento da osteoporose (JIA et al., 2015) e regeneração óssea (KHEIRALLAH; ALMESHALY, 2016) e melhora do déficit cognitivo de pacientes com Alzheimer (CHEN et al., 2016).

A SIN possui estrutura molecular $C_{25}H_{38}O_5$ (Figura 3) e apresenta-se como pó cristalino, não higroscópico, massa molecular de 418,56 g mol⁻¹ e pKa = 14,9 e - 2,8 sendo considerada insolúvel em água (30 µg mL⁻¹) e segundo o SCB, a SIN pertence à classe II, ou seja, possui baixa solubilidade em água e alta permeabilidade (MURTAZA, 2012). Ainda, de acordo com a sua estrutura molecular, apresenta 3 hidrogênios doadores de elétrons e um aceptor, o que permite a formação de pontes de hidrogênio com outras entidades químicas (WISHART et al., 2017).

Farmacopeia Americana, além de considerar o fármaco insolúvel em água, apresenta dados de solubilidade em outros solventes: facilmente solúvel em clorofórmio, metanol e álcool; moderadamente solúvel em propilenoglicol (PG); e ligeiramente solúvel em hexano (USP37-NF32, 2014).

Segundo Husak e colaboradores a SIN apresenta três formas cristalinas (forma I, II e III) sendo que as formas II e III são estáveis apenas em baixas temperaturas, inapropriadas para uso em pacientes (HUŠÁK et al., 2010) e requerem condições extremas de temperatura para sua formação (GRAESER et al., 2008). A SIN amorfa possui uma temperatura de transição vítrea (Tg) baixa, de aproximadamente 33 °C dificultando a obtenção de pós estáveis, pois a temperatura no armazenamento ou no manuseio pode ser superior ao valor da Tg (URBANOVA et al., 2015).

Oliveira e colaboradores avaliaram as diferentes formas polimórficas da SIN recristalizando o fármaco a partir de solventes como diclorometano, metanol, etanol, água, acetona e hexano em duas etapas de temperaturas (30 e -10 °C) e em condições de fármaco saturado ou solubilizado. Os resultados mostraram a formação de SIN em forma acicular a partir dos solvente metanol e etanol e tabular a partir dos solvente água e hexano.

Entretanto, foi confirmado através de DSC e difratometria de raios-x de pó (DRXP) que a SIN apresenta hábitos cristalinos diferentes mas

com mesma cela unitária, o que não altera suas propriedades físico-químicas como estabilidade, solubilidade e reatividade (OLIVEIRA et al., 2010).

Por apresentar baixa solubilidade aquosa diversas estratégias são adotadas para melhorar o perfil de dissolução da SIN como a formação de nanopartículas (FATTAHI et al., 2016), autoemulsificação de grânulos (FRANCESCHINIS et al., 2015), complexação (JUN et al., 2007; TAUPITZ et al., 2013), dispersão sólida (URBANOVA et al., 2015), solubilizada em arginina (AFFANDI; TRIPATHY; MAJEED, 2016) entre outros. A utilização dos SL contendo SIN foi descrita por alguns pesquisadores e estão descritos na sequência.

Em 2011, foi publicado um artigo utilizando os SL para SIN contendo propilenoglicol como solvente não volátil, CMC 101 como material carreador, Aerosil® (AERO) PH 200 e crospovidona como revestimento. Avaliou diferentes valores de R (5 e 10), porém não usou o indicado por Spireas que é 20. O meio de dissolução não foi descrito (apenas citou a USP e pH 6.8) e todas formulações apresentaram perfis de dissolução semelhantes, entretanto destacou-se as formulações com maiores quantidades AERO como sendo as melhores (BURRA; KUDIKALA; REDDY, 2011).

Outro estudo publicado em 2012, utilizou nanoemulsões de SIN e transformou em formulações em pó através da técnica liquissólida (ABDELBARY; AMIN; SALAH, 2012).

Em 2014, Kumar, desenvolveu SL contendo SIN com PEG400, CMC como carreador, AERO como revestimento, além de desintegrante amido glicolato de sódio, lubrificante estearato de magnésio e lactose como diluente. A proporção entre material carreador e revestimento foi de 1:2 e 1:3. A SIN foi granulada e seca à vácuo em temperatura de 60 °C. O estudo não diz ao certo se a SIN está solúvel ou dispersa no PEG 400 e nem a proporção que foi utilizada. Os SL liberaram 100 % da SIN em, no máximo 60 min utilizando água como meio de dissolução.

Em 2016 um estudo contendo SIN nos SL foi publicado, utilizando PEG 400, CMC e AERO, além de, amido glicolato de sódio como desintegrante, lactose como diluente e estearato de magnésio como lubrificante. A formulação que apresentou melhor perfil de dissolução foi a que continha menor quantidade fármaco no solvente não volátil e relação entre carreador e revestimento, R, no valor de 20 (ANNAPURNA et al., 2016).

No presente trabalho, diferente dos demais, o foco foi avaliar a influência dos componentes que fazem parte da tecnologia liquissólida sobre a solubilidade aquosa do fármaco e propriedades de fluxo das

formulações. Para isso a utilização de um planejamento fatorial permitiu avaliar o efeito dos fatores isoladamente como: tipo de solvente não volátil, quantidade de SIN adicionada na medicação líquida, tipo de revestimento ou a ausência deste, como também as interações que podem acontecer entre esses fatores.

Então, somente após compreender esses efeitos as formulações que apresentaram maior capacidade de melhorar a solubilidade aquosa da SIN foram avaliadas pelo ensaio de dissolução.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1. MATERIAIS

A SIN foi adquirida da Pharma Nostra (China). O AERO 200, Cremophor® EL 35 (CREEL35) e Kollidon® CL-M (KOL) foram gentilmente doados pela BASF – (Brasil). O Macrogol 400 (MAC400) foi gentilmente doado pelo Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal de Santa Catarina. A CMC 102 provém da Mingtai Chemical CO. LTDA (Taiwan). O Tween® 80 (TW80) foi adquirido de Via Farma (Brasil) (fabricante: Oxiten). A polivinilpirrolidona (PVP) K30 foi doado pela Maria Rocha Farmácia de Manipulação (Brasil), que não descreve o fabricante. Todos os outros reagentes utilizados para os experimentos foram de grau analítico ou grau CLAE.

3.2. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE SINVASTATINA

O desenvolvimento da metodologia por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para quantificação da SIN teve como base o estudo realizado por ALI; NAZZAL, 2009. As análises foram realizadas em cromatógrafo Shimadzu LC-10A (Kyoto, Japão) equipado com bomba LC-10A, degaseificador DGU-14A, detector de luz UV SPD-10A em 238 nm e auto injetor SCL-10A. As condições cromatográficas incluem a utilização de uma coluna de fase reversa Phenomenex Luna® 5u C18 (250 x 4,6 mm) mantida à temperatura de 25 °C. A fase móvel foi composta por metanol e água (90:10 v/v) com fluxo de 1,0 mL min⁻¹ e volume de injeção de 20 e 40 µL. Os dados obtidos foram avaliados através do *software* CLASS-VP® V 6.14.

O método foi revalidado seguindo os parâmetros de especificidade/seletividade, linearidade, limites de detecção (LD) e quantificação (LQ), exatidão e precisão (repetibilidade e precisão intermediária), que são preconizados na Resolução RE n° 899 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e *Q2R1 Guideline International Conference on Harmonization (ICH)* (BRASIL, 2003; ICH, 2005) para avaliar a qualidade e confiabilidade dos métodos químico-analíticos. Além disso, a verificação da resolução e reprodutibilidade do sistema cromatográfico, denominado pela ICH de *System Suitability*, foi avaliada através da injeção de 6 amostras da concentração de trabalho (10 µg mL⁻¹). Os parâmetros de resolução, tempo de retenção e área do pico

referentes ao fármaco, foram analisados para considerar se o sistema cromatográfico é adequado.

Segundo Farmacopeia Americana, o sistema é considerado adequado quando o desvio padrão relativo (DPR) dos parâmetros analisados for menor de 2 % (ICH, 2005; USP37-NF32, 2014).

3.2.1. Especificidade e seletividade

A especificidade foi determinada através da eluição de SIN e os excipientes da formulação (CMC, AERO, KOL, PVP, TW80, MAC400 e CREEL35.). Cada excipiente foi diluído com fase móvel para a concentração de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ e analisado por CLAE.

A SIN foi submetida ao teste de degradação forçada a fim de avaliar se o método é capaz de detectar os produtos de degradação provenientes do estresse aplicado. As amostras contendo 1 mg mL^{-1} de SIN foram submetidas a diferentes condições de estresse: meio ácido (HCl 0,1 N), neutro (H_2O), básico (NaOH 0,1 N), oxidativo (H_2O_2 3 %), temperatura elevada (estufa em 50°C) e analisadas após 2 e 24 horas de exposição. As amostras foram preparadas pesando 5 mg de SIN e diluídas em balão volumétrico de 5 mL, dissolvidas em 50 % de fase móvel e 50 % do meio de degradação (v/v). Para a degradação térmica a quantidade de SIN foi diluída em 5 mL de fase móvel e colocada em estufa.

Após o tempo determinado, alíquotas de 10 μL foram transferidas para *vials* contendo 990 μL de fase móvel, o pH foi determinado e corrigido, caso fosse necessário neutralização da solução. As amostras foram analisadas por CLAE e expressas como percentual de SIN degradada.

3.2.2. Linearidade e Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ)

A linearidade do método foi avaliada por análise de regressão linear através da construção de três curvas de calibração nas concentrações de 3, 5, 10, 15 e $30 \mu\text{g mL}^{-1}$ preparadas a partir de uma solução padrão de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ de SIN. Para a solução padrão, pesou-se 5 mg de SIN que foi adicionada em balão volumétrico de 5 mL e dissolvida em fase móvel. Alíquotas da solução padrão foram transferidas para *vials* e diluídas com fase móvel para completar 1 mL. As análises foram realizadas em triplicata nas condições cromatográficas já descritas e a curva de calibração média foi obtida.

Devido a necessidade de substituição da coluna, por outra da mesma marca e dimensões, a linearidade foi avaliada em duas condições distintas, mantendo as mesmas condições cromatográficas e alterando apenas o volume de injeção de 20 µL para 40 µL.

Os resultados de solubilidade foram calculados com base na curva analítica com injeções de 20 µL, onde foi possível a integração dos picos para quantificação da SIN. Porém, para os resultados de dissolução, foi utilizada a curva analítica com injeções de 40 µL, para que fosse possível quantificar a SIN mesmo em concentrações mais baixas causadas pela diluição dessas amostras ou pela baixa concentração do fármaco liberado.

Após análise dos resultados, o LD e LQ foram calculados a partir das equações da reta obtida da curva de calibração, através das equações 7 e 8, para as duas linearidades.

$$LD = 3,3 \frac{\sigma}{S} \quad (7)$$

$$LQ = 10 \frac{\sigma}{S} \quad (8)$$

Onde, σ é o desvio padrão do intercepto das curvas com eixo Y e S é a inclinação da curva de calibração (BRASIL, 2003; ICH, 2005).

3.2.3. Exatidão

A exatidão foi determinada através da quantificação do percentual de recuperação de SIN realizada em triplicata nos níveis de 80, 100 e 120 % da concentração de trabalho ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$). A solução padrão foi preparada conforme descrito anteriormente (item 3.2.2). As amostras foram compostas pelos comprimidos comerciais (CPC) do laboratório EMS e foram preparadas pesando quantidade equivalente a 5 mg de SIN e diluídas com fase móvel em balão de 5 mL ($1000 \mu\text{g mL}^{-1}$). Alíquotas de 40, 60 e 80 µL da amostra foram misturadas a 40 µL da solução padrão em balão volumétrico de 10 mL. Desse modo, foram produzidas concentrações de 8, 10 e $12 \mu\text{g mL}^{-1}$ que correspondem aos 80, 100 e 120 % da concentração de trabalho, respectivamente. As respostas foram expressas em percentual de recuperação e DPR.

3.2.4. Precisão

A precisão foi avaliada em relação a repetibilidade e precisão intermediária. A repetibilidade (intradia) foi determinada através da

quantificação de seis amostras de mesma concentração de SIN ($10 \mu\text{g mL}^{-1}$), em um mesmo dia. A precisão intermediária (interdia) foi realizada da mesma forma, porém em três dias diferentes. Os resultados foram expressos através do DPR.

3.3. ESTUDO DE SOLUBILIDADE

A solubilidade da SIN nos solventes não voláteis TW80, MAC400 e CREEL35 foi determinada em Eppendorf Thermomixer® Comfort. Uma quantidade de SIN em excesso (0,125 mg) foi adicionada em 500 mg de solvente não volátil por 24 horas (tempo suficiente para atingir o equilíbrio), sob agitação de 800 rpm, e mantidas a 37°C . As amostras foram centrifugadas por 20 min em Centrifuga MiniStar® em 3000 rpm e o sobrenadante foi diluído em fase móvel e quantificado por CLAE.

A solubilidade da SIN em água foi determinada em dissolutor Varian® VK 7000, aparato II (pá) (USP37 – NF32, 2014). Uma quantidade de SIN em excesso (100 mg) foi adicionada em 500 mL de água destilada, e mantida sob agitação de 100 rpm, em temperatura de 37°C , por 24 horas. Alíquotas de 5 mL foram filtradas em membrana Millipore $0,45 \mu\text{m}$ e quantificadas por CLAE.

3.4. PLANEJAMENTO FATORIAL D-OPTIMAL PARA AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS COMPONENTES DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS

O planejamento fatorial D-*Optimal* foi construído através do *software* Design-Expert® 7.0.0 Trial (Stat-Ease, EUA) visando avaliar a influência dos fatores sobre a solubilidade aquosa da SIN e as características de fluxo das formulações.

Os fatores investigados neste estudo e seus respectivos níveis foram: A) tipo de solvente não volátil (TW80, MAC400 e CREEL35); B) Estado da SIN presente na medicação líquida (solúvel ou dispersa); C) tipo de material de revestimento (AERO, KOL ou, ainda, ausência de material de revestimento (SR)).

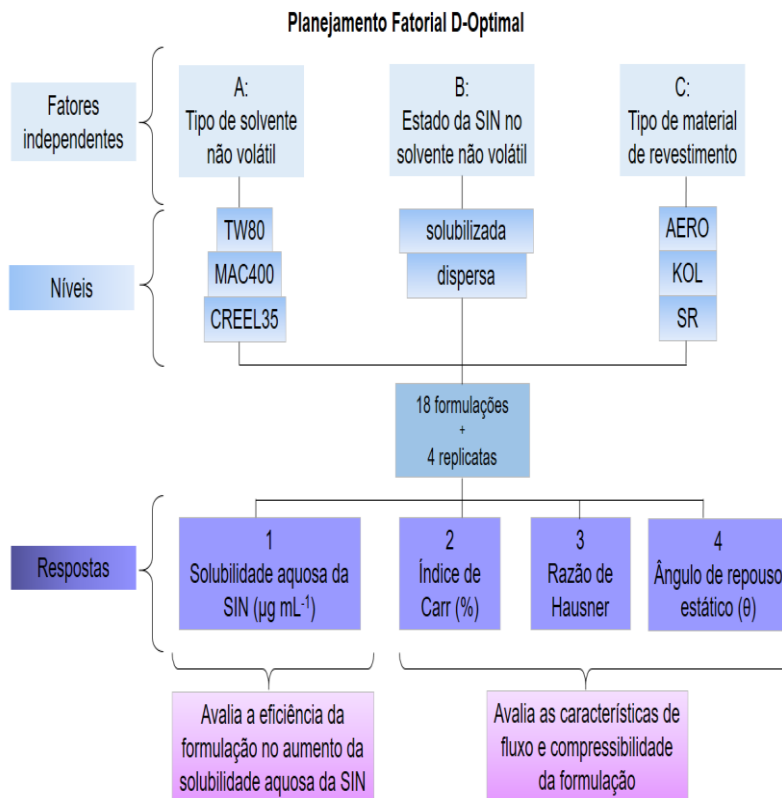
Para definir a concentração de SIN adicionada ao solvente não volátil, para que esta esteja solúvel ou dispersa, foram utilizados os resultados do estudo de solubilidade descrito no item 4.2. A partir dos resultados encontrado para TW80, MAC400 e CREEL35 foram calculadas as quantidades necessárias dos componentes da medicação líquida para a obtenção de uma solução não saturada do fármaco no solvente não volátil (estado solúvel) ou de uma solução supersaturada, de

forma que em torno de 90 % do fármaco presente estivesse na forma de partículas não dissolvidas (estado disperso).

O planejamento fatorial gerou dezoito formulações, além de quatro replicatas que foram adicionadas para determinação do erro intrínseco, caso contrário, não seria possível determinar as relevâncias estatísticas por ANOVA (ARMSTRONG, 2006). A seleção dos níveis dos fatores foi baseada em estudos preliminares e pesquisa na literatura.

As respostas foram obtidas através do teste de solubilidade aquosa (1), índice de Carr (2), razão de Hausner (3) e ângulo de repouso estático (4). Um diagrama resumindo o domínio experimental pode ser visualizado na Figura 4.

Figura 4. Domínio experimental do planejamento fatorial D-Optimal.



Todos os termos hierárquicos ou interações foram avaliados por ANOVA para determinação das relevâncias estatísticas utilizando o *software* Design-Expert® (Stat-Ease, EUA). Modelos matemáticos foram traçados por regressão linear levando em consideração os termos estatisticamente relevantes, ou seja, que apresentaram valor de $p < 0,05$. Os termos não relevantes foram excluídos dos modelos matemáticos, a menos que estivessem envolvidos em interações.

O R^2 e o R^2 ajustado foram determinados com o objetivo de demonstrar a variação do modelo ajustado ao número de termos que o integram. Para os delineamentos visando à otimização, o R^2 predito também foi determinado como um indicativo da variação entre os valores experimentais e os calculados por meio do modelo matemático. Para esses coeficientes, uma diferença menor que 0,2 é indicativa de ajuste adequado no modelo (KRABER, 2005; MYERS; MONTGOMERY; ANDERSON-COOK, 2009).

3.5. PREPARAÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS

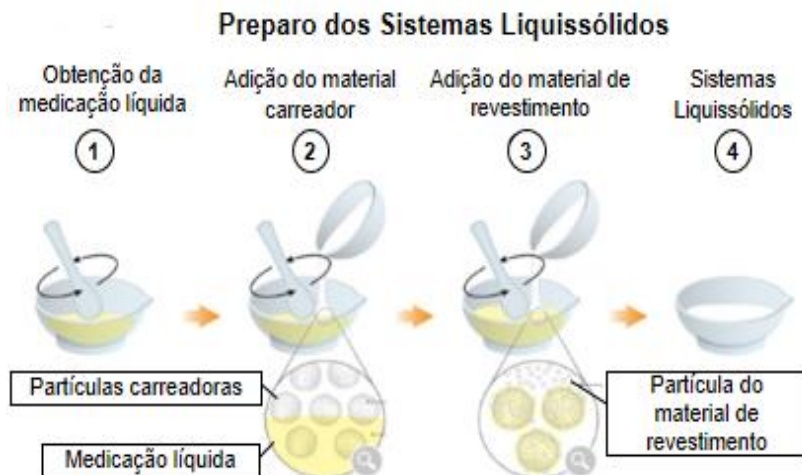
Os SL foram preparados de acordo com planejamento fatorial D-*Optimal* e a quantidade de cada componente da formulação foi calculada através das equações do modelo matemático proposto por Spireas e Bolton (SPIREAS, S.; BOLTON, 2002; SPIREAS; BOLTON, 1999) (Tabela 2).

Primeiramente, uma determinada quantidade de SIN foi adicionada em um recipiente plástico juntamente com o solvente não volátil e misturada com pistilo por um minuto a fim de obter a medicação líquida. Todas as formulações tiveram o valor de R fixado em 20, sendo possível calcular a quantidade de CMC como material carreador, e AERO e KOL como material de revestimento.

Posteriormente, a CMC foi adicionada ao recipiente para incorporar a medicação líquida misturando com pistilo por dois minutos. Em seguida, foi adicionado a quantidade de material revestimento e misturado até completar 5 minutos. As formulações foram tamisadas em tamis de malha 1,19 mm e armazenadas em frascos âmbar em dessecador.

A Figura 5 ilustra o passo a passo para obtenção dos sistemas.

Figura 5. Representação do processo de preparação dos sistemas liquissólidos.



Fonte: Adaptado de (PEZZINI et al., 2016).

Para as formulações que não continham o material de revestimento, foi adicionada apenas a quantidade calculada de CMC, a fim de avaliar se a ausência de um dos componentes da formulação influenciaria nas respostas.

A Tabela 2 descreve a quantidade de SIN, material carreador (Q) material revestimento (q) e L_f utilizados para preparar os SL 1 - 22.

Tabela 2. Composição dos sistemas liquissólidos de acordo com o planejamento fatorial D-*Optimal* e cálculos do modelo matemático de Spireas e Bolton. Quantidades descritas de cada componente calculados para obtenção de um comprimido. Valor de R fixado em 20. Valor de Lf foi definido através dos estudos que estão referenciados no rodapé da tabela.

SL		Medicação líquida (W)				Carreador (Q)	Revestimento (q)		Lf ^a
		Solvente não volátil		SIN			Tipo	Massa (mg)	
		Tipo	Massa (mg)	Estado	Massa (mg)				
1	TW80-Sol-AERO	TW80	100	Solubilizada	6,07	505,10	AERO	25,25	0,210
2	TW80-Sol-KOL	TW80	100	Solubilizada	6,07	505,10	KOL	25,25	0,210
3	TW80-Sol-SR	TW80	100	Solubilizada	6,07	505,10	SR	-	0,210
4	TW80-Disp-AERO	TW80	100	Dispersa	12,82	537,24	AERO	26,86	0,210
5	TW80-Disp-KOL	TW80	100	Dispersa	12,82	537,24	KOL	26,86	0,210
6	TW80-Disp-SR	TW80	100	Dispersa	12,82	537,24	SR	-	0,210
7	MAC400-Sol-AERO	MAC400	100	Solubilizada	4,61	622,68	AERO	31,13	0,168
8	MAC400-Sol-KOL	MAC400	100	Solubilizada	4,61	622,68	KOL	31,13	0,168
9	MAC400-Sol-SR	MAC400	100	Solubilizada	4,61	622,68	SR	-	0,168
10	MAC400-Disp-AERO	MAC400	100	Dispersa	9,74	653,21	AERO	32,66	0,168
11	MAC400-Disp-KOL	MAC400	100	Dispersa	9,74	653,21	KOL	32,66	0,168
12	MAC400-Disp-SR	MAC400	100	Dispersa	9,74	653,21	SR	-	0,168
13	CREEL35-Sol-AERO	CREEL35	100	Solubilizada	6,00	336,51	AERO	16,83	0,315
14	CREEL35-Sol-KOL	CREEL35	100	Solubilizada	6,00	336,51	KOL	16,83	0,315
15	CREEL35-Sol-SR	CREEL35	100	Solubilizada	6,00	336,51	SR	-	0,315
16	CREEL35-Disp-AERO	CREEL35	100	Dispersa	12,65	357,62	AERO	17,88	0,315
17	CREEL35-Disp-KOL	CREEL35	100	Dispersa	12,65	357,62	KOL	17,88	0,315
18	CREEL35-Disp-SR	CREEL35	100	Dispersa	12,65	357,62	SR	-	0,315
19	TW80-Sol-KOL	TW80	100	Solubilizada	6,07	505,10	KOL	25,25	0,210
20	TW80-Disp-SR	TW80	100	Dispersa	12,82	537,24	SR	-	0,210
21	MAC400-Disp-AERO	MAC400	100	Dispersa	9,74	653,21	AERO	32,66	0,168
22	CREEL35-Sol-SR	CREEL35	100	Solubilizada	6,00	336,51	SR	-	0,315

^a Lf para TW80 (NOKHODCHI et al., 2005); Para MAC400 e CREEL35 (SPIREAS; BOLTON, 1999).

3.6. AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS NO AUMENTO DA SOLUBILIDADE AQUOSA DA SINVASTATINA – OBTENÇÃO DA RESPOSTA 1

O teste de solubilidade aquosa dos 22 SL foi realizado em dissolutor Varian® VK 7000, aparato II (pá) (USP). Amostras correspondentes a 10 mg de SIN foram pesadas e adicionadas a 500 mL de água destilada previamente degaseificada, mantidas a temperatura de 37 °C e agitação de 100 rpm. Em determinados intervalos de tempo (5, 15, 30, 45, 60 e 120 min), alíquotas de 5 mL foram retiradas e filtradas em membrana Millipore 0,45 µm e quantificadas por CLAE. Os experimentos foram realizados em triplicata.

3.7. AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS – OBTENÇÃO DAS RESPOSTAS 2, 3 E 4

Para avaliação das propriedades de fluxo dos SL, foram realizados os seguintes testes, conforme USP30 NF-25, 2014.

3.7.1. Densidade aparente e compactada

Para determinação da densidade aparente, pesou-se uma proveta graduada de 10 mL que posteriormente foi preenchida com a amostra para obter-se o volume inicial (V_i). Em seguida, a mesma foi pesada novamente para determinar a massa (m) e calcular a densidade aparente (ρ_a), conforme equação 9:

$$\rho_a = \frac{m}{V_i} \quad (9)$$

A proveta contendo a amostra foi submetida a 1250 batidas em um volúmetro de compactação (JV1000 Coplay, reino Unido), até que o pó apresentasse uma redução de volume constante (V_f). A densidade compactada foi obtida a partir da equação 10. Para ambas as densidades, o resultado reflete a média aritmética de três determinações.

$$\rho_c = \frac{m}{V_f} \quad (10)$$

3.7.2. Índice de Carr e Razão de Hausner – Resposta 2 e 3

O índice de Carr e razão Hausner são indicativos da capacidade de compactar dos materiais, uma vez que refletem o comportamento mecânico desses em função das forças interparticulares que atuam no sistema (CROUTER; BRIENS, 2014). São determinados em função das densidades aparente (ρ_a) e de compactada (ρ_c) através das equações 11 e 12:

$$IC (\%) = 100 \times \left[\frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \right] \quad (11)$$

$$RH = \frac{\rho_c}{\rho_a} \quad (12)$$

3.7.3. Ângulo de repouso estático - Resposta 4

As medições do ângulo de repouso estático (θ) foram realizadas por meio da técnica do funil de altura variável.

Para realização desse teste, disponibiliza-se um aparato padronizado (Laboratório de Farmacotécnica e Cosmetologia, UFSC, Brasil) que consiste em um funil de aço inoxidável, com diâmetro superior de 3,4 cm, diâmetro inferior de 0,7 cm e altura de 2,3 cm. Porém, para os SL em pó (SLPÓ) foi necessária a utilização de um aparato de fabricação própria adaptado para os SL.

O aparato adaptado consiste em uma base de altura variável onde foi fixado um funil de plástico com diâmetro superior de 11 cm e diâmetro inferior de 3 cm. A parte inferior do funil foi posicionada a uma altura de 20 cm da base. O funil foi alimentado com 25 mL de pó, mantendo a parte inferior fechada. Após o preenchimento do funil foi permitido o escoamento do pó e consequente depósito do mesmo sobre a base.

Como pode ser observado, o diâmetro inferior do aparato adaptado é muito maior do que as dimensões do aparato padronizado, porém utilizou-se esses resultados apenas para a avaliação estatística entre as 22 formulações.

Após o término do escoamento, imagens foram capturadas através de uma câmera fixada na base do aparato e, dessa forma, foi possível realizar as medições de altura e diâmetro utilizando o *software* Size Meter 1.1 (LCP, UFSC/CTC/EQA, Brasil), conforme Figura 6. Os experimentos foram realizados em sala com temperatura ambiente, umidade inferior a

50 % e os resultados expressos através da média de triplicata. O ângulo de repouso foi calculado através da equação 13:

$$\text{Tg}\theta = \frac{\text{Altura}}{\text{Raio}} \quad (13)$$

Figura 6. Exemplo da medição de altura e diâmetro após finalização do escoamento dos SL em equipamento adaptado.



A Farmacopeia Americana define os valores de referência para os três parâmetros analisados. Dessa forma é possível classificar a capacidade de escoamento dos pós em uma escala que vai de fluxo péssimo a excelente (Tabela 3).

Tabela 3. Valores referência para índice de Carr, razão de Hausner e ângulo de repouso estático em função do fluxo. (Adaptado de (USP37-NF32, 2014).

Índice de Carr (%)	Razão de Hausner	Ângulo de repouso estático (θ)	Classificação
< 10	1,00 - 1,11	< 30	Excelente
11 – 15	1,12 – 1,18	31 – 35	Bom
16 – 25	1,19 – 1,34	36 – 45	Razoável
26 – 31	1,35 – 1,45	46 – 55	Ruim
32 – 37	1,46 – 1,59	56 – 65	Muito ruim
> 38	> 1,60	> 66	Péssimo

Após a obtenção de todas as respostas e análise do planejamento fatorial, as formulações que apresentaram melhor desempenho foram selecionadas para dar continuidade à pesquisa.

Primeiramente, foram classificadas as seis melhores formulações através da otimização numérica realizada pelo *software* Design-Expert® 7.0.0 Trial para a resposta de solubilidade aquosa da SIN. Posteriormente, foi aplicado o teste de Tukey através do *software* GraphPad Prism 5.0 levando em consideração as respostas que avaliaram as propriedades de fluxo. Este teste funciona como um complemento à ANOVA aplicada pelo Design-Expert® 7.0.0 Trial. A partir dos resultados obtidos, três formulações foram definidas para serem submetidas ao processo de compressão e obter os SL comprimidos (SLCP).

3.8. PREPARAÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS PARA O PROCESSO DE COMPRESSÃO

3.8.1. Análise de compatibilidade

A compatibilidade da SIN com vários excipientes, inclusive os utilizados neste trabalho, foi descrita por Oliveira e colaboradores (OLIVEIRA et al., 2010). No entanto, os excipientes isolados (TW80, CREEL35, CMC, KOL e PVP), as misturas físicas na proporção 1:1 (p/p) (SIN:TW80, SIN:CREEL35, SIN:CMC, SIN:KOL e SIN:PVP) e os SL granulados (SLGRA) foram caracterizadas com o objetivo de avaliar possíveis alterações/interações químicas provenientes da mistura entre os componentes da formulação e dos processos de produção utilizados.

Para isso, empregou-se as técnicas de DSC e FT-IR.

3.8.1.1. DSC

As curvas DSC foram obtidas, em célula Shimadzu DSC-50 utilizando cadinho de alumínio hermeticamente fechados com aproximadamente 1,5 mg de amostra. A faixa de temperatura analisada foi entre 25 a 250 °C, sob atmosfera dinâmica de N₂ de 100 mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹. Os dados obtidos foram processados em *software* TA-60WS 2.01.

3.8.1.2. FT-IR

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos na faixa espectral de 600-4000 cm⁻¹ com resolução de 4 cm⁻¹ em equipamento

PerkinElmer FT-IR/NIR (FrontierSpectrometer). Os dados obtidos foram processados em *software* Spectrum 10.3.7 (PerkinElmer, Inc).

3.8.2. Preparação dos sistemas liquissólidos para compressão

As formulações, cujas composições em miligramas estão descritas na Tabela 4, foram preparadas conforme descrito no item 3.5. Porém, nesta etapa houve a necessidade de empregar técnicas para melhorar as propriedades de fluxo dessas formulações. A granulação via úmido foi definida como alternativa para esse objetivo e o processo de granulação foi realizado utilizando-se uma solução etanólica de PVP K-30 a 20 % (p/v).

Cada formulação recebeu a quantidade de solução aglutinante necessária para formação de uma massa úmida. Essa massa foi passada por um tamis malha 1,19 mm para obtenção dos grânulos e posteriormente secados em estufa (Modelo EL-1.4, Odontobrás), a 45 °C por 1 h. Os grânulos secos foram calibrados em tamis de 1,19 mm e armazenados em frascos âmbar. O teor de umidade foi determinado através da medida de umidade em balança de infravermelho (Ohaus, MB45), utilizando aproximadamente 1 g de amostra. As análises foram realizadas em triplicata.

Tabela 4. Composição dos comprimidos de sistemas liquissólidos.

SL	Quantidade e excipientes adicionados à formulação (mg)						Peso total ^a (mg)
	TW80	CREEL35	SIN	CMC	KOL	PVP	
2	74,95	---	4,55	378,58	18,92	47,30	524,23
3	66,50	---	4,00	335,90	---	47,02	453,43
14	---	103,55	6,20	348,45	17,45	60,25	535,88

^a Massa equivalente a um comprimido

Legenda: 2 – TW80-Sol-KOL

3 – TW80-Sol-SR

14 – CREEL35-Sol-KOL

As formulações foram submetidas a compressão em máquina de comprimir rotativa (Modelo Monopress LM-1, Lemaq), com matrizes e punções de face redonda e convexas de 13 mm de diâmetro. O peso e a dureza dos SLCP foram ajustados manualmente no equipamento e monitorados durante o processo de obtenção.

3.8.3. Caracterização do fluxo

O comportamento dos SLGRA em relação ao fluxo foi caracterizado através da determinação da densidade aparente e compactada, índice de Carr, razão de Hausner e ângulo de repouso estático que estão descritos nos itens 3.7.1, 3.7.2 e 3.7.3.

Contudo, para avaliação do ângulo de repouso estático após o processo de granulação, foi utilizada a técnica de funil de altura variável com o aparato padronizado de aço inoxidável (Laboratório de Farmacotécnica e Cosmetologia, UFSC, Brasil) que quando testado para os SLPO, não possibilitou o escoamento devido a apresentar péssimo fluxo.

O aparato consiste em um funil de aço inoxidável, com diâmetro superior de 3,4 cm, diâmetro inferior de 0,7 cm e altura de 2,3 cm. A abertura inferior do funil foi posicionada a uma altura de 4 cm da base e um volume equivalente a 10 mL de amostra foi adicionado ao funil com a parte inferior fechada. Posteriormente, permitiu-se o escoamento dos grânulos e através das imagens capturadas por uma câmera fixa, sendo possível medir a altura e o diâmetro do cone por meio do *software* Size Meter versão 1.1 (LCP, UFSC/CTC/EQA, Brasil). Os experimentos foram realizados em sala com temperatura ambiente, umidade inferior a 50 % e os resultados expressos através da média de triplicata. O ângulo de repouso foi calculado através da equação 13.

3.9. APLICAÇÃO DOS TESTES GERAIS PARA COMPRIMIDOS

Os testes de variação de peso, dureza, friabilidade, uniformidade de conteúdo e doseamento para os SLCP foram realizados de acordo com as metodologias da Farmacopeia Brasileira, 5º ed., 2010 e são descritos a seguir:

3.9.1. Variação de peso

Pesou-se individualmente 20 comprimidos em balança analítica (RADWANG/AS/60/220/C/2) e determinou-se o peso médio para cada formulação.

3.9.2. Dureza

Para determinação da dureza utilizou-se um durômetro (Nova Ética, 298-AT). Para isto, 10 comprimidos foram selecionados

individualmente, ao acaso, e dispostos sempre na mesma posição no equipamento e calculado o valor médio. O resultado do teste é informativo.

3.9.3. Friabilidade

Foram utilizados 10 comprimidos selecionados aleatoriamente, pesados em balança analítica (RADWANG/AS/60/220/C/2), inseridos em um friabilômetro (Nova Ética, 300) e submetidos a 25 rpm por 4 min.

Em seguida, os resíduos foram retirados com auxílio de pinça e pincel e os comprimidos pesados novamente para determinação do percentual de perda de massa. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5%.

3.9.4. Doseamento

Para avaliar o teor, 10 comprimidos foram triturados e a partir do pó obtido, a massa equivalente a um comprimido foi pesada e dissolvida em fase móvel (metanol:água 90:10 (v/v) em balão volumétrico de 50 mL. A amostra foi diluída para uma concentração de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$, filtrada em membrana Millipore 45 μm e quantificada por CLAE. As análises foram realizadas em triplicada.

3.9.5. Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de doses unitárias foi determinada através da variação de peso. Para tal teste, 20 comprimidos foram analisados conforme descrito no item 3.9.1. Os resultados foram analisados através dos critérios de *Valor de Aceitação (VA)*.

3.10. PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS

Os ensaios de dissolução foram realizados empregando-se o aparato 2 (pá) (USP) em dissolutor Varian, VK – 7000 sob agitação de 50 rpm em 900 mL de meio de dissolução, a uma temperatura de 37 °C. A SIN, CPc, juntamente com os SLPÓ, SLGRA e SLCP foram submetidos aos meios de dissolução tampão fosfato pH 7 contendo 0,5 % de lauril sulfato de sódio (TLSS 0,5 %) descrito na monografia de comprimidos de SIN da Farmacopeia Americana (USP30 NF25, 2014) e tampão fosfato pH 7 contendo 0,05 % de lauril sulfato de sódio (TLSS 0,05 %). Em

determinados intervalos de tempo (15, 30, 45, 60 e 120 min), alíquotas de 5 mL foram filtradas em membrana Millipore 0,45 μm e quantificadas por CLAE. Os experimentos foram realizados em triplicata.

Para avaliar a similaridade entre os perfis de dissolução, o fator de semelhança (f_2) foi calculado através do *software* DD Solver. O f_2 mede a similaridade utilizando a porcentagem de dissolução entre duas curvas (ZHANG et al., 2010).

Para os perfis serem semelhantes o valor de f_2 deve estar próximo de 100. Porém, segundo a FDA dois perfis podem ser considerados semelhantes se f_2 for superior a 50, o que equivale a uma diferença média de 10% em todos os pontos de tempo de amostragem (FDA, 1997; ZHANG et al., 2010).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA

O desenvolvimento de uma metodologia sensível, específica e reprodutível é essencial à pesquisa, desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos (ASSASSI et al., 2015). Neste trabalho, o desenvolvimento e validação do método por CLAE teve como base o estudo realizado por Ali e Nazzal, 2009. Para tal, foram analisados os parâmetros de especificidade/seletividade, linearidade, exatidão e precisão, exigidos pelos órgãos regulatórios (BRASIL, 2003; ICH, 2005).

Dessa forma, diversas composições de fase móvel foram testadas, variando as proporções de metanol e água com o objetivo de otimizar o tempo de análise e garantir que os excipientes dos SL não interferissem na quantificação da SIN. Nesse sentido, a melhor assimetria de pico foi alcançada com fase móvel na proporção metanol:água 90:10 (v/v) com eluição do fármaco em aproximadamente 5 minutos.

Os resultados relativos da adequação do sistema cromatográfico estão descritos na Tabela 5. Essa avaliação é baseada no conceito de que o equipamento, a eletrônica e as amostras a serem analisadas constituem um sistema integral e que pode ser analisado com tal (USP37-NF32, 2014). A menos que a monografia do fármaco especifique de forma diferente, os parâmetros são determinados através da análise do pico cromatográfico (USP37-NF32, 2014). Esses resultados demonstraram que o sistema cromatográfico é adequado para determinação de SIN, pois apresentaram DPR abaixo de 2 % (ICH, 2005).

Tabela 5. Parâmetros utilizados para avaliação do sistema cromatográfico para determinação de SIN.

Parâmetro	Média (n = 6)	DPR (%)
Assimetria	1,14	1,19
Tempo de retenção	4,89	1,75
Área	579790,67	1,31

4.1.1. Especificidade e seletividade

A especificidade e seletividade do método é a habilidade de quantificar o fármaco na presença de suas impurezas, produtos de degradação ou excipientes da formulação (ICH, 2005). O método deve assegurar que apenas o produto de interesse seja quantificado, sem a

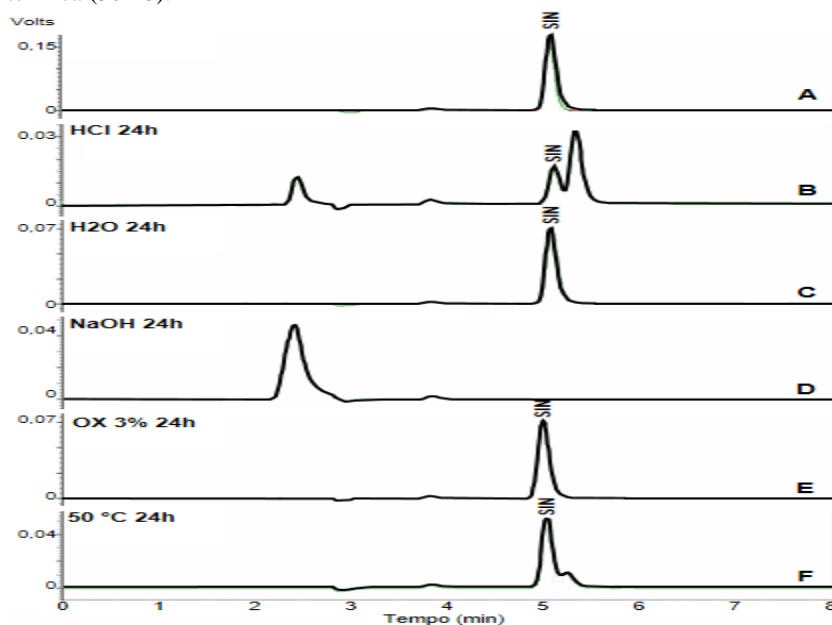
interferência de excipientes, impurezas e produtos de degradação (OLIVEIRA et al., 2010).

O método permitiu verificar que nenhum pico referente aos excipientes da formulação (CMC, AERO, KOL, PVP, TW80, MAC400 e CREEL35) fosse detectado no mesmo tempo de retenção que a SIN (cromatogramas não demonstrados)

Os estudos de degradação forçada além de fornecerem maior entendimento sobre as características do princípio ativo também podem ser considerados estudos de pré-formulação, pois a partir dos resultados prévios sobre o comportamento químico do fármaco, é possível decidir a respeito de excipientes, processos de fabricação e materiais de embalagem que não interfiram na estabilidade do fármaco.

A capacidade do método em detectar os produtos de degradação foi testada submetendo as amostras contendo SIN a condições de hidrólise ácida (HCl 0,1 N), neutra (H_2O), básica (NaOH 0,1 N), oxidativa (H_2O_2 3 %) e estresse térmico (50 °C). As amostras foram analisadas em 2 e 24 horas e os cromatogramas estão demonstrados na Figura 7.

Figura 7. (A) Cromatograma típico da sinvastatina ($10\mu\text{g mL}^{-1}$); Cromatogramas obtidos após 24 horas de exposição à condições de hidrólise (B) ácida (HCl 0,1 N); (C) neutra (H_2O); (D) básica (NaOH 0,1 N); (E) oxidativa (H_2O_2 3 %) e (F) térmica (50 °C).



Como pode ser observado, o fármaco apresentou ser lábil nas condições de hidrólise ácida e em temperatura de 50 °C com o aparecimento de picos adicionais que não foram quantificados nem identificados. Nessas condições houve degradação de 69,06 % e 24,40 % em 2 horas (cromatogramas não demonstrados) e 81,80 % e 33,83 % em 24 horas para as duas condições, respectivamente (Figura 7).

Nas condições de hidrólise neutra e oxidativa a SIN não sofreu degradação mesmo após ser exposta por 24 horas. Entretanto, em condição de hidrólise básica a SIN apresentou degradação completa com aparecimento de um pico em 2,4 min, mesmo tempo de retenção observado na hidrólise ácida.

Oliveira e colaboradores também avaliaram a degradação da SIN nestas condições de estresse, porém aplicando outras metodologias e condições cromatográficas, o que pode ter causado algumas diferenças nas respostas obtidas. Eles observaram degradações parciais em hidrólise ácida e neutra, degradação total após hidrólise básica e a SIN não degradou em condições diferenciadas envolvendo temperatura e oxidação (OLIVEIRA et al., 2010).

Já Sawnt e Ghante observaram degradações de 53,16 %, 44,65 %, 44,25 %, 53,13 % e 38,93 % em condições ácida, básica, oxidativa, neutra e térmica, porém aplicando condições metodológicas e cromatográficas diferentes deste trabalho e de Oliveira e colaboradores (OLIVEIRA et al., 2010; SAWANT; GHANTE, 2015).

Dessa forma, a degradação completa da SIN na condição de hidrólise básica também obtida por Oliveira e colaboradores, indicam que a SIN não deve ser exposta a procedimentos ou solventes que promovam a alcalinização do meio de trabalho (OLIVEIRA et al., 2010). Além disso, temperaturas acima de 50 °C devem ser evitadas para proteger o fármaco da degradação.

O aparecimento de um pico muito pequeno em 3,8 min pode ser indicativo da presença da forma β -hidroxiácida da SIN que ocorre devido a abertura do anel lactâmico e apresenta maior polaridade, justificando menor tempo de retenção de uma análise cromatográfica de fase reversa (OLIVEIRA et al., 2010; SAWANT; GHANTE, 2015).

Os resultados obtidos demonstram que o método foi capaz de proporcionar informações a respeito da degradação da SIN e dessa forma garantir que, caso ocorra degradação do fármaco, esta será detectada e auxiliará na escolha das condições de trabalho para análise das amostras.

4.1.2. Linearidade, LD e LQ

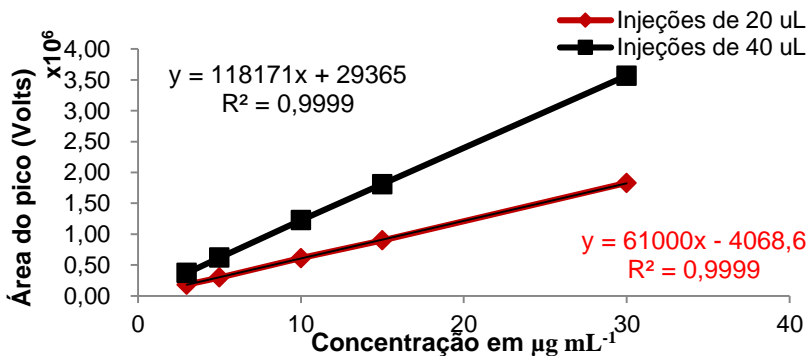
Para definir a linearidade do método, realiza-se a construção de curvas analíticas, que expressam a correlação entre diferentes concentrações do fármaco em solução e as áreas dos picos correspondentes. A partir da obtenção da curva de calibração média, o coeficiente de correlação (r) foi determinado por regressão linear, sendo que o método é linear quando r for superior a 0,99 (BRASIL, 2003).

Devido à necessidade de alteração no volume de injeção das amostras, duas curvas de calibração foram avaliadas. Uma com volume de injeção de 20 μL e outra de 40 μL . O aumento de volume de injeção ocasiona uma resposta de absorvância mais intensa que reflete na área do pico obtida para cada concentração.

Ambas as curvas foram lineares na faixa de 3 a 30 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (para 20 μL ($F_{\text{calculado}}$ (5228,11) > $F_{\text{crítico}}$ (4,96)) e (para 40 μL ($F_{\text{calculado}}$ (5168,88) > $F_{\text{crítico}}$ (4,96)) nas quais verificou-se coeficientes de correlação maiores do que 0,99 (Figura 8) e desvio de linearidade não relevante ($p > 0,05$).

Cabe mencionar que a equação da curva de calibração de injeções de 20 μL foi utilizada para calcular os resultados de solubilidade da SIN nos solventes não voláteis e em água. Já os dados obtidos através das injeções de 40 μL foram utilizados para calcular os resultados de perfis de dissolução dos SL, uma vez que o meio de dissolução foi constituído de uma concentração elevada de tensoativo que poderia danificar a coluna. Para evitar tal dano, as amostras necessitaram ser diluídas e para garantir que o fármaco fosse quantificado de forma confiável desde os primeiros minutos de dissolução, o volume de injeção foi aumentado.

Figura 8. Curvas de calibração para volume de injeção de 20 μL e 40 μL , bem como a equação da reta e coeficiente de correlação.



A partir das curvas analíticas, os limites de detecção e quantificação puderam ser calculados. O limite de detecção reflete a concentração mínima capaz de gerar resposta sem a necessidade de quantificação. O resultado encontrado foi de 0,38 e 0,58 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as curvas de 20 μL e 40 μL , respectivamente.

Paro o limite de quantificação, que determina a concentração mínima do analito necessária para que seja possível a quantificação com precisão e exatidão, a resposta obtida foi de 1,27 e 1,93 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente (ICH, 2005).

4.1.3. Exatidão

A exatidão foi calculada a partir da determinação de SIN em soluções preparadas pelo método de adição de padrão e expressa pelo percentual de recuperação conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6. Análise de exatidão do método cromatográfico.

Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		Valor teórico ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Percentual de recuperação média (%) \pm DP (n=3)
Padrão	Amostra		
4	4	8	101,60 \pm 3,14
4	6	10	
4	8	12	

Os resultados apresentaram percentual de recuperação médio de 101,60 \pm 3,14 % com DPR inferiores a 5 %, sendo considerado método exato para quantificação da SIN (ICH, 2005). Além disso o teste *t Student* mostrou que a recuperação percentual para a técnica CLAE é estatisticamente igual a 100 % ($p > 0,05$).

4.1.4. Precisão

A precisão do método foi determinada através da repetibilidade (intradia) de seis determinações de uma solução de SIN a 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ sob as mesmas condições cromatográficas em um mesmo dia. A precisão intermediária (interdia) foi determinada da mesma forma, porém em três dias diferentes e os resultados estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Análise de precisão do método cromatográfico, determinada pela repetibilidade e precisão intermediária.

Amostra	Repetibilidade	Precisão Intermediária
	(intradia) $\mu\text{g mL}^{-1}$	(interdia)* $\mu\text{g mL}^{-1}$
SIN (n=6)	9,80	9,24
	10,44	8,78
	10,22	9,33
	10,21	8,80
	10,17	9,51
	9,88	9,14
DPR (%)	2,35	3,18

*Média de três dias.

Os resultados indicaram que o método foi preciso na quantificação da SIN, com DPR abaixo de 5 % e diferença não relevante entre os três dias ($p > 0,05$) (ICH, 2005).

4.2. ESTUDO DE SOLUBILIDADE

Os resultados de solubilidade da SIN em TW80, MAC400, CREEL35 e água estão descritos na Tabela 8. Os valores mostram que a SIN é muito pouco solúvel em água ($0,004 \text{ mg mL}^{-1}$), sendo inferior ao encontrado na literatura de $0,030 \text{ mg mL}^{-1}$ (MURTAZA, 2012).

Tabela 8. Solubilidade da SIN nos solventes não voláteis e água durante 24 horas a 37°C .

Solvente não volátil	Solubilidade \pm DP (mg g^{-1})
TW80	$67,49 \pm 0,26$
MAC400	$51,28 \pm 0,09$
CREEL35	$66,58 \pm 0,21$
Água	$0,004 \pm 0,40 \text{ (mg mL}^{-1}\text{)}$

^a Desvio Padrão a partir da média. (n=3).

Nos solventes não voláteis TW80, MAC400 e CREEL35, a SIN demonstrou solubilidade de $67,49 \text{ mg g}^{-1}$, $51,28 \text{ mg g}^{-1}$ e $66,58 \text{ mg g}^{-1}$, respectivamente. A solubilidade do fármaco nos solventes não voláteis foi expressa em mg g^{-1} devido a sua elevada viscosidade, que impossibilitou a adequada pipetagem dos volumes necessários e, conseqüentemente, a apresentação dos resultados em mg mL^{-1} , como realizado para a água.

O TW80 e o CREEL35 apresentaram uma maior capacidade de solubilização da SIN que o MAC400, o que os torna solventes não

voláteis mais promissores na obtenção de SL para este fármaco em termos de melhoria da dissolução. No entanto, apesar da solubilidade da SIN ser menor em MAC400, este solvente foi incluído no planejamento fatorial do presente estudo, devido a existir relatos de proporcionar boas características de fluxo à formulação (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009), as quais são também importantes para o desenvolvimento de SL visando à obtenção de comprimidos.

4.3. AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS NO AUMENTO DA SOLUBILIDADE AQUOSA DA SIN VASTATINA – OBTENÇÃO DA RESPOSTA 1

As 22 formulações geradas pelo planejamento fatorial foram submetidas a avaliação da solubilidade, utilizando água como meio de dissolução. A aparelhagem empregada foi um dissolutor no modo aparato II, pá de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Americana para ensaios de dissolução (USP37-NF32, 2014).

A escolha do meio para os estudos de solubilidade teve como objetivo principal utilizar condições que pudessem ser discriminativas ao máximo e proporcionar que as diferenças entre as formulações fossem evidenciadas.

Dessa forma, os SL foram avaliados com o intuito de se investigar a influência dos componentes da formulação na solubilidade aquosa da SIN, sem a presença de tensoativos no meio.

As respostas de solubilidade da SIN expressas em $\mu\text{g mL}^{-1}$ (Tabela 9) e os gráficos demonstrando perfis de solubilização dos SL e da SIN em meio aquoso (Figura 9, 10, 11 e 12) estão apresentados a seguir. Os resultados na Tabela 9 correspondem ao tempo de 120 min nas figuras 9, 10, 11 e 12. A análise estatística foi realizada a partir dos resultados descritos na Tabela 9.

Ressalta-se que dentre as 22 formulações geradas pelo planejamento fatorial, quatro são replicatas. Além disso, destaca-se que os gráficos de solubilidade foram organizados por tipo de solvente não volátil para melhor visualização dos resultados.

Tabela 9. Respostas de solubilidade aquosa para a SIN e os sistemas liquissólidos.

Sistemas Liquissólidos		Solubilidade ($\mu\text{g mL}^{-1}$) \pm DP ^a
	SIN	$0,11 \pm 0,06$
1	TW80-Sol-AERO	$4,87 \pm 0,19$
2	TW80-Sol-KOL	$6,26 \pm 0,04$
3	TW80-Sol-SR	$7,28 \pm 0,13$
4	TW80-Disp-AERO	$2,06 \pm 0,05$
5	TW80-Disp-KOL	$2,11 \pm 0,04$
6	TW80-Disp-SR	$2,59 \pm 0,01$
7	MAC400-Sol-AERO	$0,23 \pm 0,02$
8	MAC400-Sol-KOL	$0,17 \pm 0,02$
9	MAC400-Sol-SR	$0,34 \pm 0,03$
10	MAC400-Disp-AERO	$0,39 \pm 0,07$
11	MAC400-Disp-KOL	0
12	MAC400-Disp-SR	0
13	CREEL35-Sol-AERO	$4,46 \pm 0,12$
14	CREEL35-Sol-KOL	$4,34 \pm 0,27$
15	CREEL35-Sol-SR	$5,65 \pm 0,04$
16	CREEL35-Disp-AERO	$0,83 \pm 0,03$
17	CREEL35-Disp-KOL	$1,47 \pm 0,05$
18	CREEL35-Disp-SR	$1,20 \pm 0,01$
19	CREEL35-Sol-SR	$5,49 \pm 0,34$
20	TW80-Sol-KOL	$6,58 \pm 0,14$
21	TW80-Disp-SR	$2,19 \pm 0,12$
22	MAC400-Disp-AERO	$0,21 \pm 0,02$

^a DP, desvio padrão a partir da média (n=3).

Figura 11. Solubilidade aquosa dos SL contendo CREEL35 como solvente não volátil durante 120 minutos.

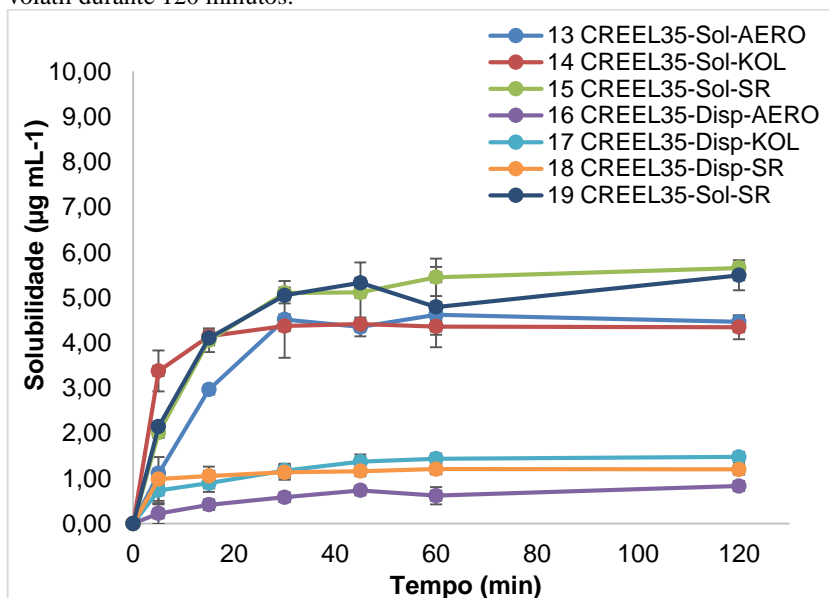
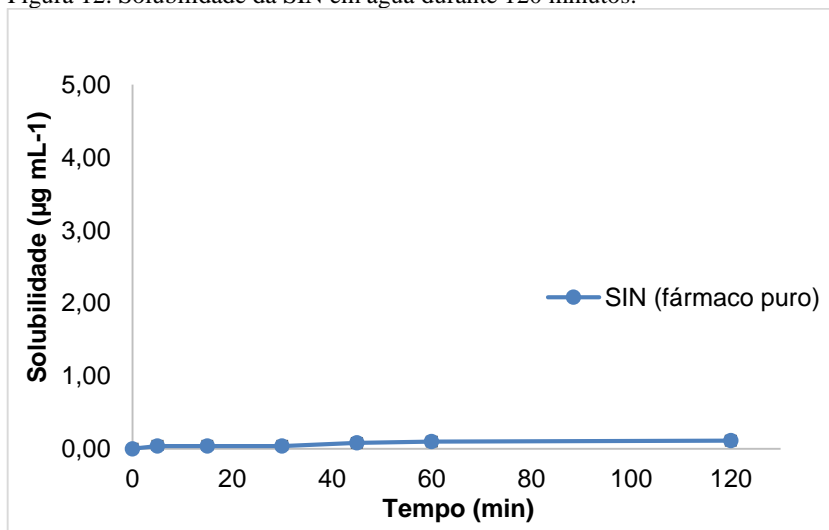


Figura 12. Solubilidade da SIN em água durante 120 minutos.



Como foi possível observar, os SL que continham TW80 e CREEL35 apresentaram aumento na solubilidade em água da SIN quando comparados ao fármaco puro em água ($p < 0,05$). Esse comportamento já era previsto, uma vez que a solubilidade da SIN foi maior em TW80 e CREEL35.

Os melhores resultados foram obtidos com os SL em que a SIN estava solúvel em TW80 e sem a presença de revestimento, sendo que a formulação TW80-Sol-SR apresentou solubilidade de $7,28 \pm 0,13 \mu\text{g mL}^{-1}$ em 120 minutos, aproximadamente 66,18 vezes maior do que o resultado obtido para o fármaco puro ($p < 0,05$). Em seguida, as formulações TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-AERO apresentaram valores de solubilidade de $6,26 \pm 0,04 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $4,87 \pm 0,19 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente.

As formulações que continham SIN solubilizada em CREEL35 apresentaram solubilidade aquosa de $5,65 \pm 0,04 \mu\text{g mL}^{-1}$ para CREEL35-Sol-SR, além de $4,46 \pm 0,12 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $4,34 \pm 0,27 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, para CREEL35-Sol-AERO e CREEL35-Sol-KOL, sendo os valores obtidos para as duas últimas formulações considerados estatisticamente semelhantes ($p > 0,05$).

Foi observada diferença de solubilidade aquosa da SIN ($p < 0,05$) a partir dos SL quando o fármaco apresentava-se solúvel ou disperso no solvente não volátil, para as formulações contendo TW80 ou CREEL35. Por exemplo, a formulação TW80-Sol-SR, contendo o fármaco no estado solubilizado, apresentou solubilidade de $7,28 \pm 0,13 \mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto que a formulação TW80-Disp-SR, que continha o fármaco disperso, apresentou solubilidade de $2,59 \pm 0,01 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Os resultados de solubilidade aquosa obtidos para os SL com MAC400 foram semelhantes ao resultado do fármaco puro ($p > 0,05$). Além disso, as formulações MAC400-Sol-AERO, MAC400-Sol-KOL e MAC400-Sol-SR em que a SIN estava solúvel no SL, e as formulações MAC-Disp-AERO, MAC400-Disp-KOL e MAC-Disp-SR, em que a SIN estava dispersa, não apresentaram diferença estatística ($p > 0,05$) no resultado de solubilidade. Ou seja, as formulações que continham MAC400, além de não promoverem o aumento da solubilidade aquosa do fármaco, também não exibiram influência da condição solúvel ou dispersa da SIN presente no SL sobre a solubilidade aquosa do fármaco.

4.3.1. Análise fatorial D-Optimal para resposta 1

Antes do desenvolvimento dos comprimidos liquissólidos foi realizado o planejamento fatorial, visando avaliar o impacto de alguns

componentes da formulação sobre o comportamento de solubilidade aquosa do fármaco.

Com essa finalidade, o planejamento fatorial permitiu avaliar vários fatores simultaneamente, e otimizar tempo e custo para realização dos experimentos. Dessa maneira, o planejamento fatorial *D-Optimal* foi selecionado, pois reduz a variância na determinação dos coeficientes dos fatores independentes. Em outras palavras, permite compreender melhor a magnitude da influência de cada fator e suas interações na resposta analisada (JONES; GOOS, 2012).

Os dados da análise fatorial *D-Optimal* de ANOVA para a resposta 1 (solubilidade aquosa da SIN) são exibidos na Tabela 10.

Conforme diagnóstico Box Cox recomendado pelo *software* Design Expert, o modelo sofreu transformação para *Square root*, o qual estabiliza a variância e o torna independente da média, deixando os dados o mais próximo do normal e com variâncias homogêneas.

Tabela 10. Valores dos fatores e interações relevantes do modelo, coeficientes de regressão e análise de variância (*p*-valor) para a resposta 1: solubilidade aquosa da SIN (transformação: *square root*).

R²	R²-Ajust	R²-Pred	Precisão Adeq	DP	Média
0,9919	0,9788	0,8920	26,34	0,13	1,39
Fatores	Soma dos quadrados	gl	Média	F-valor	<i>p</i> -valor*
A	9,90	2	4,95	305,23	< 0,0001
B	3,43	1	3,43	211,67	< 0,0001
C	0,04	2	0,02	1,19	0,3521
AB	0,66	2	0,33	20,26	0,0007
AC	0,27	4	0,07	4,13	0,0420
BC	0,12	2	0,06	3,73	0,0717
Modelo	15,91	13	1,22	75,51	< 0,0001
Resíduo	0,13	8	0,016		
Falta de ajuste	0,10	4	0,026	4,24	0,0955
Erro Puro	0,025	4	6,192E-003		
Total	16,04	21			

*Termos relevantes quando $p < 0,05$.

Legenda: A: Tipo de solvente não volátil;

B: Estado da SIN no solvente não volátil;

C: Tipo de material de revestimento;

AB, AC e BC: Interação de primeira ordem (2FI) entre os respectivos fatores.

Por meio da ANOVA, verificou-se a relevância estatística de cada fator, bem como suas interações em relação as respostas descritas na

Tabela 10. O modelo matemático foi estatisticamente relevante ($p < 0,0001$), apresentou intercepto de 1,32, R^2 , R^2 ajustado e predito com diferença menor que 0,2 (KRABER, 2005; MYERS; MONTGOMERY; ANDERSON-COOK, 2009). Isso significa que o modelo estatístico é preciso na interpretação da influências dos fatores analisados.

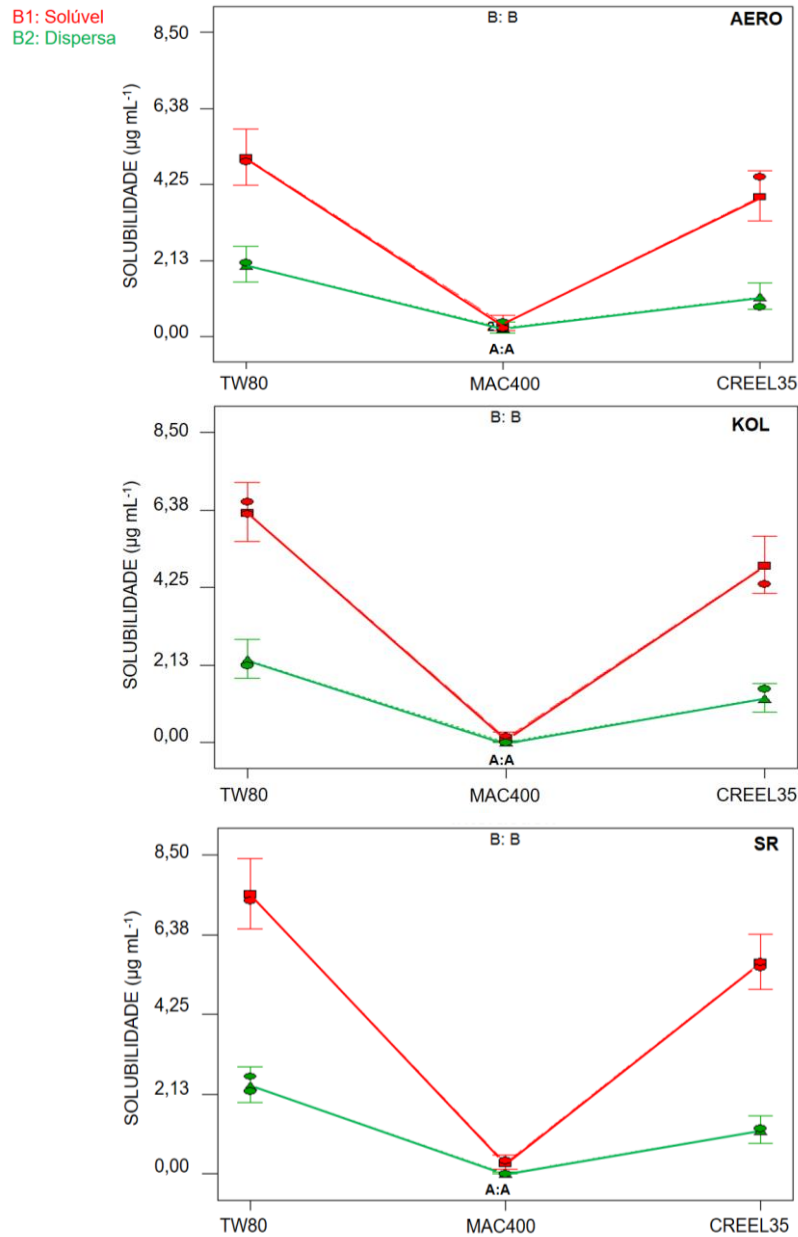
Entre esses fatores, dois foram relevantes, sendo que para A (tipo de solvente não volátil) $p < 0,0001$, coeficiente $A1 = 0,67$ e $A2 = - 0,97$ e para B (estado da SIN no solvente não volátil) $p < 0,0001$, coeficiente $B = - 0,40$. O fator C (tipo de material revestimento) $p = 0,3521$ não apresentou relevância estatística mas foi mantido no modelo, pois a interação AC envolvendo esse fator foi relevante ($p = 0,0420$). A interação AB também apresentou relevância ($p = 0,0007$). O modelo matemático apresentou falta de ajuste não relevante ($p = 0,0955$) e excelentes coeficientes de determinação $R^2 = 0,9946$ e R^2 ajustado = 0,9859.

A partir dos gráficos gerados pelo Design Expert 7.0.0 é possível compreender melhor a influência dos fatores. Na Figura 13, pode-se perceber que o tipo de solvente não volátil utilizado nos SL exerce efeito mais importante na solubilidade do fármaco em água, sendo que, os SL que continham TW80 e CREEL35 na formulação apresentaram maiores valores de solubilidade do que com MAC400. Outros estudos também tiveram êxito no aumento da solubilidade utilizando TW80 como solvente não volátil com os fármacos candesartana (SAYYAD; TULSANKAR; KOLAP, 2013) e piroxicam (JAVADZADEH et al., 2005), e utilizando CREEL35 com o fármaco griseofulvina (ELKORDY et al., 2012).

A solubilidade de um fármaco é afetada por diferentes propriedades físico-químicas dos solventes, tais como hidrofiliicidade, polaridade, viscosidade, estrutura química e peso molecular. Além disso, os valores de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) dos solventes podem definir maior afinidade do fármaco por um ou outro solvente. Valores mais elevados de HLB indicam propriedades hidrofílicas ou polares, enquanto valores baixos de HLB sugerem características lipofílicas ou não polares (TIONG; ELKORDY, 2009).

Acredita-se que as propriedades tensoativas do TW80 e do CREEL35, o melhoramento da molhabilidade das partículas da formulação e os resultados de solubilidade da SIN nestes solventes favoreçam a liberação do fármaco para o meio aquoso aumentando assim a solubilidade aquosa dessas formulações (ELKORDY et al., 2012; JAVADZADEH et al., 2005; KAMBLE; SHAIKH; CHAUDHARI, 2014).

Figura 13. Gráficos de resposta gerados pelo Design Expert 7.0.0, entre a interação AB para o fator C: tipo de material de revestimento (AERO, KOL e SR).



Conforme mostra a Figura 13, também é possível avaliar a influência do estado físico da SIN nos solventes não voláteis. Percebe-se que quando o fármaco está solúvel no solvente não volátil (TW80 ou CREEL35), ocorre um importante aumento de solubilidade aquosa da SIN, conforme já observado a partir dos resultados do teste de solubilidade aquosa apresentados anteriormente.

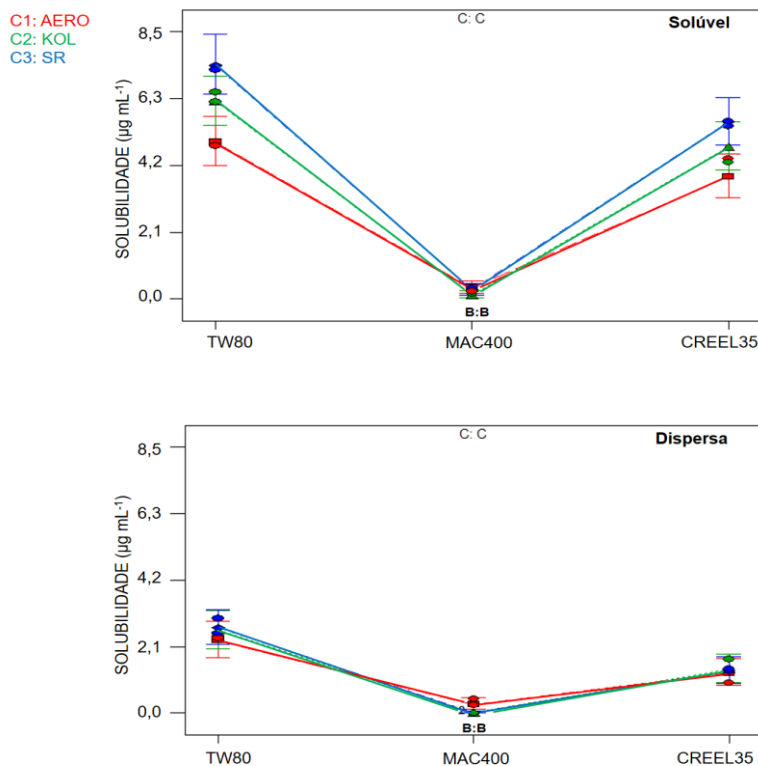
O estado do fármaco (solúvel ou disperso) no solvente não volátil é o segundo fator que mais influencia na solubilidade dos SL. Para ter noção da magnitude da influência desse fator, as formulações em que o fármaco encontrava-se solubilizado apresentou resultados cerca de 20 vezes maior do que as formulações em que este se encontrava disperso.

Os SL permitem que o fármaco permaneça solúvel em um solvente incorporado a uma formulação sólida, e isso facilita sua difusão para o meio de dissolução (ELKORDY et al., 2012; NOKHODCHI et al., 2005; PRAJAPATI et al., 2013).

Em relação ao tipo de revestimento utilizado, quando esse fator é avaliado isoladamente não é considerado relevante ($p = 0,1733$), porém a interação AC foi relevante para solubilidade dos SL. Isso significa que somente o tipo de revestimento não determina se a solubilidade irá variar ou não, porém associado ao tipo de solvente não volátil o revestimento passa a exercer maior efeito.

Neste caso, é possível observar na Figura 14 (formulações contendo a SIN solúvel), que os SL com TW80 e CREEL35 que não contêm material de revestimento demonstraram maior solubilidade aquosa do que as formulações contendo KOL ou AERO. Entretanto com MAC400, independentemente do tipo de revestimento utilizado a solubilidade sempre foi menor.

Figura 14. Gráficos de resposta gerados pelo Design Expert 7.0.0, entre a interação AC para o fator B: estado da SIN no solvente não volátil (Solúvel ou Dispersa).



O AERO possui inúmeras aplicabilidades, é amplamente utilizado em produtos farmacêuticos, cosméticos e alimentares. Em alguns casos, atua como lubrificante ou desintegrante de comprimidos e proporciona desejáveis características de fluxo (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Já a KOL é considerada uma superdesintegrante de comprimidos (normalmente em uma concentração de 2 a 5 %) preparados por compressão direta, granulação via úmida ou seca, seguida de compressão. Possui alta atividade capilar e capacidade de hidratação sem a tendência de formação de gel, o que poderia retardar a desintegração e liberação de fármacos (KAPSI; AYRES, 2001; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Como regra geral, os dois excipientes atuam principalmente no auxílio da desintegração de comprimidos facilitando a difusão do fármaco para o meio de dissolução. Sem esse tipo de material as formulações

podem apresentar aumento do tempo de desintegração e consequentemente o tempo de difusão do fármaco (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

No entanto, no caso dos SL, esses materiais desempenham a função de revestir as partículas de CMC incorporadas com a medicação líquida e auxiliam nessa absorção para manter a formulação seca e promover fluxo adequado (GHADI; DAND, 2017). Entretanto, esse revestimento pode diminuir, mesmo que minimamente, a difusão do fármaco para o meio e, por isso, os SL que não contém o material de revestimento demonstraram solubilidades mais elevadas.

Portanto, a interação AC foi relevante, pois a ausência do revestimento proporciona maior solubilidade da SIN devido a medicação líquida ser liberada das partículas de CMC mais facilmente. Contudo, como a presença do revestimento é necessária para as propriedades de fluxo da formulação, o KOL apresentou-se como uma opção melhor do que o AERO.

A solubilidade da formulação contendo KOL na presença do solvente TW80 (TW80-Sol-KOL) foi inferior a formulação sem revestimento (TW80-Sol-SR) porém maior do que as contendo AERO (TW80-Sol-AERO) ($p < 0,05$). Já para as formulações com KOL e CREEL35 (CREEL35-Sol-KOL e CREEL35-Sol-SR) foram consideradas estatisticamente parecidas ($p > 0,05$).

Esses resultados são importantes, visto que nenhum estudo relatou com clareza como esses fatores atuam sobre a solubilidade dos SL, normalmente a avaliação do tipo de revestimento é feita apenas para as propriedades de fluxo sendo que neste caso possui influência sobre a solubilidade aquosa também

4.4. AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS – OBTENÇÃO DAS RESPOSTAS 2, 3 E 4.

Conforme Spireas e Bolton, quando levado em consideração o L_f , e utilizado proporções corretas entre material carreador e de revestimento, o SL final mantém a formulação com boas características de fluxo (KULKARNI et al., 2010; LU et al., 2016; SPIREAS; BOLTON, 1999).

A adequada capacidade de escoamento do material permite que esse seja empregado em linhas de produção industrial que muitas vezes são dependentes da gravidade (CROWDER et al., 2003; GANESAN; ROSENTRATER; MUTHUKUMARAPPAN, 2008), sendo que para isso, o material precisa ultrapassar as forças interparticulares que atuam

sobre ele e assim poder ser utilizado nas condições que a indústria necessita (KRANTZ; ZHANG; ZHU, 2009).

A determinação das densidades aparente e de compactação foram realizadas para calcular o índice de Carr e a razão de Hausner que, juntamente ao ângulo de repouso estático, são indicativos da capacidade de escoamento de um pó (AULTON; TAYLOR, 2013).

Os resultados para esses parâmetros estão descritos na Tabela 11, e conforme os valores de referência demonstrados na Tabela 3, é possível classificar os SL obtidos como de fluxo razoável a péssimo.

Tabela 11. Respostas obtidas para índice de Carr, razão de Hausner e ângulo de repouso estático dos SL.

Sistemas Liquissólidos		Parâmetros analisados		
		Índice de Carr (%)	Razão de Hausner	Ângulo de repouso estático (θ) \pm DP ^a
1	TW80-Sol-AERO	24,67	1,33	38,14 \pm 0,95
2	TW80-Sol-KOL	19,00	1,23	26,02 \pm 0,56
3	TW80-Sol-SR	20,50	1,26	27,50 \pm 0,35
4	TW80-Disp-AERO	23,67	1,31	32,40 \pm 3,31
5	TW80-Disp-KOL	17,33	1,21	31,58 \pm 0,59
6	TW80-Disp-SR	21,33	1,27	28,99 \pm 0,82
7	MAC400-Sol-AERO	27,00	1,37	31,07 \pm 0,70
8	MAC400-Sol-KOL	22,00	1,28	34,59 \pm 0,83
9	MAC400-Sol-SR	18,67	1,23	34,35 \pm 0,55
10	MAC400-Disp-AERO	26,67	1,36	32,31 \pm 1,69
11	MAC400-Disp-KOL	18,00	1,22	34,61 \pm 1,33
12	MAC400-Disp-SR	18,00	1,22	34,82 \pm 1,63
13	CREEL35-Sol-AERO	34,67	1,53	38,56 \pm 3,31
14	CREEL35-Sol-KOL	17,33	1,21	29,91 \pm 0,54
15	CREEL35-Sol-SR	28,67	1,40	30,98 \pm 1,34
16	CREEL35-Disp-AERO	41,00	1,69	35,73 \pm 1,85
17	CREEL35-Disp-KOL	25,67	1,35	27,51 \pm 3,43
18	CREEL35-Disp-SR	31,33	1,46	31,49 \pm 1,31
19	CREEL35-Sol-SR	26,00	1,35	31,69 \pm 1,58
20	TW80-Sol-KOL	23,67	1,31	34,60 \pm 2,11
21	TW80-Disp-SR	28,67	1,40	34,11 \pm 5,11
22	MAC400-Disp-AERO	29,33	1,42	31,78 \pm 1,63

^a DP, desvio padrão a partir da média (n=3).

Os resultados de ângulo de repouso estático também estão demonstrados na Tabela 11, e classificaram alguns SL como de fluxo excelente, porém essa informação precisa ser analisada com cautela. Tais valores foram obtidos com a utilização do funil de plástico com abertura de 3 cm, é maior do que as dimensões do aparato padronizado

(Laboratório de Farmacotécnica e Cosmetologia, UFSC, Brasil), uma vez que nenhuma das formulações obtidas foi capaz de escoar através do funil padronizado, o que demonstrou o seu péssimo fluxo. Sendo assim, utilizou-se tais resultados apenas para a avaliação estatística entre as 22 formulações, no sentido de tentar diferenciá-las quanto as características de fluxo.

Os resultados de índice de Carr, razão de Hausner demonstraram que os SL não tiveram bom desempenho em relação ao fluxo pois ficaram classificados como pós de fluxo razoável a péssimo segundo Farmacopeia Americana (USP30-NF25, 2007). Esses resultados não eram esperados para as formulações que seguiram os modelos matemáticos de Spireas e Bolton e que deveriam incorporar toda medicação líquida mantendo as boas propriedades de fluxo.

Porém, conforme a literatura, além dos quatro principais componentes dos SL (solvente não volátil, fármaco, material carreador e revestimento), é possível adicionar outros excipientes para melhorar o fluxo, como por exemplo, amido glicolato de sódio, talco e estearato de magnésio (ELKORDY et al., 2012; KULKARNI et al., 2010).

Outra possibilidade, descrita por Javaheri e colaboradores, demonstrou êxito na melhora do fluxo de SL contendo glibenclamida após a utilização da granulação via úmido com PVP, previamente a compressão (JAVAHERI; CARTER; ELKORDY, 2014).

4.4.1. Análise fatorial D-Optimal para as respostas 2, 3 e 4

Os dados da análise fatorial para as respostas 2 (índice de Carr), 3 (razão de Hausner) e 4 (ângulo de repouso estático), que avaliam as propriedades de fluxo estão demonstrados na Tabela 12, Tabela 13 e Tabela 14, respectivamente.

Para o índice de Carr e razão de Hausner, os fatores que foram considerados relevantes estatisticamente foram A (tipo de solvente não volátil) ($p = 0,0108$ e $p = 0,0048$) e C (tipo de material de revestimento) ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$) e sua interação AC ($p = 0,0085$ e $p = 0,0037$). Isso significa que esses fatores isolados ou simultaneamente exercem efeitos relevantes sobre os índice de Carr e razão de Hausner dos SL. Além disso, é possível observar que o modelo foi estatisticamente relevante e com adequados coeficientes de determinação. O fator B (estado em que a SIN encontra-se no solvente não volátil), não foi relevante ($p > 0,05$), ou seja, tanto as formulações com SIN solúvel ou dispersa não tiveram influência sobre as propriedades de fluxo dos SL.

Ademais, para o ângulo de repouso estático nenhum dos fatores (A, B ou C) foram estatisticamente relevantes ($p = 0,6714$) esses resultados não foram utilizados para avaliar nenhuma das formulações.

Tabela 12. Valores dos fatores e interações relevantes do modelo, coeficientes de regressão e análise de variância (p -valor) para a resposta 2: Índice de Carr.

R2	R2-Ajust	R2-Pred	Adeq precisão	DP	Média
0,8667	0,7847	0,6503	11,05	2,65	23,89
Fatores	Soma dos quadrados	gl	Média	F-valor	p -valor*
A	91,77	2	45,89	6,55	0,0108
C	356,70	2	178,35	25,48	<0,0001
AC	152,46	4	38,12	5,44	0,0085
Modelo	591,77	8	73,97	10,57	0,0001
Resíduo	91,01	13	7,00		
Falta de ajuste	44,70	9	4,97	0,43	0,4300
Erro Puro	46,30	4	11,58		
Total	682,78	21			

*Termos relevantes quando $p < 0,05$.

Legenda: A: Tipo de solvente não volátil;

C: Tipo de material de revestimento;

AC: Interação de primeira ordem (2FI) entre os respectivos fatores;

Tabela 13. Valores dos fatores e interações relevantes do modelo, coeficientes de regressão e análise de variância (p -valor) para a resposta 3: Razão de Hausner.

R2	R2-Ajust	R2-Pred	Adeq precisão	DP	Média
0,8797	0,8057	0,6702	11,91	0,048	1,32
Fatores	Soma dos quadrados	gl	Média	F-valor	p -valor*
A	0,037	2	0,019	8,28	0,0048
C	0,12	2	0,060	26,63	< 0,0001
AC	0,061	4	0,015	6,70	0,0037
Modelo	0,22	8	0,027	11,88	< 0,0001
Resíduo	0,029	13			
Falta de ajuste	0,015	9		0,48	0,8346
Erro Puro	0,014	4			
Total	0,24	21			

*Termos relevantes quando $p < 0,05$.

Legenda: A: Tipo de solvente não volátil;

C: Tipo de material de revestimento;

AC: Interação de primeira ordem (2FI) entre os respectivos fatores;

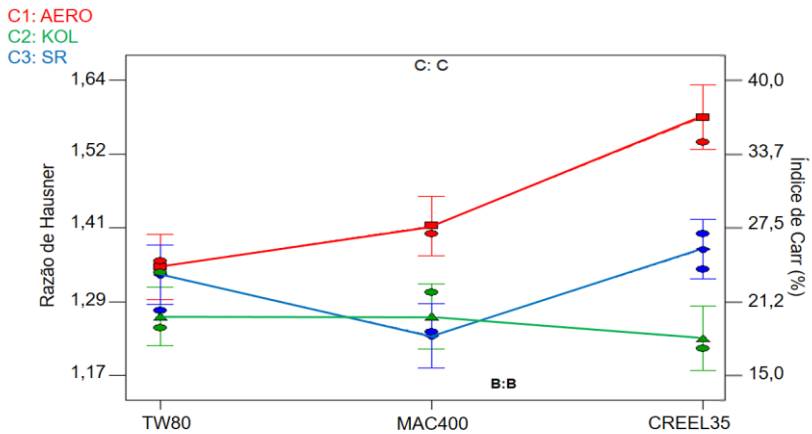
Tabela 14. Valores dos fatores e interações relevantes do modelo, coeficientes de regressão e análise de variância (*p*-valor) para a resposta 4: Ângulo de Repouso Estático.

R2	R2-Ajust	R2-Pred	Adeq precisão	DP	Média
		0,0975		3,25	32,40
Fatores	Soma dos quadrados	gl	Média	F-valor	<i>p</i> -valor*
Modelo	171,41	17	10,08	0,80	0,6714
Erro Puro	50,31	4	12,58		
Total	221,72	21			

*Termos relevantes quando *p* < 0,05.

Como demonstrado na Figura 15, quanto se utiliza TW80, os valores de índice de Carr e razão de Hausner foram menores em relação aos outros solventes, indiferente do tipo de revestimento utilizado. Ao contrário das formulações contendo CREEL35 em que as respostas variaram de acordo com o tipo de revestimento, sendo que KOL apresentou menores valores seguido das formulações sem revestimento e com AERO. As formulações com MAC400 apresentaram menores valores utilizando KOL ou nenhum revestimento e a presença do AERO elevou esses índices.

Figura 15. Gráficos de resposta gerados pelo Design Expert 7.0.0, para índice de Carr e razão de Hausner.



Dessa forma, percebe-se a importância da utilização do material de revestimento dos SL. A ausência do revestimento influenciou os resultados dependendo do tipo de solvente não volátil empregado. Porém quando a KOL faz parte da formulação os índices que avaliam o fluxo permanecem menores, ao contrário do AERO que apresentou sempre os maiores resultados.

Mesmo assim, todas as formulações apresentaram resultados de índice de Carr maior que 16 e razão de Hausner maior que 1,21 o que classifica-as como materiais de fluxo razoável a péssimo. Portanto, a escolha de quais formulações seriam potencialmente melhores para o processo de compressão foi realizada apenas com base na resposta de solubilidade aquosa, uma vez que, todas as formulações necessitavam do emprego de técnicas para melhorar as propriedades de fluxo.

A escolha foi realizada através da otimização numérica realizada pelo *software* Design Expert 7.0.0, que classifica as formulações de acordo com os melhores valores da resposta analisada, juntamente com a análise dos gráficos de solubilidade aquosa (Figura 9, 10 e 11).

Dessa forma, foram selecionadas as formulações: 1: TW80-Sol-AERO, 2: TW80-Sol-KOL, 3: TW80-Sol-SR, 13: CREEL35-Sol-AERO, 14: CREEL35-Sol-KOL e 15: CREEL35-Sol-SR.

Tabela 15. Otimização numérica realizada pelo Design Expert 7.0.0, para a resposta 1: solubilidade aquosa da SIN ($\mu\text{g mL}^{-1}$), que demonstra quais formulações tiveram maiores valores.

Categoria dos fatores e níveis				Solubilidade aquosa ($\mu\text{g mL}^{-1}$) (valores preditos pelo modelo estatístico)
SL	A	B	C	
3	TW80	Sol	SR	7,43
2	TW80	Sol	KOL	6,28
15	CREEL35	Sol	SR	5,62
1	TW80	Sol	AERO	4,98
14	CREEL35	Sol	KOL	4,84
13	CREEL35	Sol	AERO	3,89

Após a seleção das 6 formulações aplicou-se o teste de Tukey através do *software* GraphPad Prism 5.0 para as respostas 2 e 3. Esse teste funciona como um complemento para estudos de ANOVA que são significativos mas não é possível indicar o melhor tratamento. O teste de Tukey compara rigorosamente as médias de cada amostra e as compara de duas em duas (ADIBKIA et al., 2014).

Os resultados entre todas as combinações estão apresentados na Tabela 16 e demonstraram que as combinações das formulações 2-3 ($p = 0,5674$; $p = 0,6018$) e 2-14 ($p = 0,3480$; $p = 0,4720$) não possuem diferença relevante tanto para índice de Carr quanto para razão de Hausner devido ao valor de p ser superior a 0,05.

Tabela 16. Resultados do teste de comparação múltiplas de Tukey para as respostas índice de Carr e razão de Hausner e seus respectivos níveis de relevância.

Sistemas	p -valor	p -valor	Nível de
Liquissólidos	Índice de Carr	Razão de Hausner	relevância
1 vs 2	0,0001	0,0002	***
1 vs 3	0,0016	0,0028	**
1 vs 13	<0,0001	<0,0001	****
1 vs 14	<0,0001	<0,0001	****
1 vs 15	0,0030	0,0028	**
2 vs 3	0,5674	0,6018	ns
2 vs 13	<0,0001	<0,0001	****
2 vs 14	0,3480	0,4720	ns
2 vs 15	<0,0001	<0,0001	****
3 vs 13	<0,0001	<0,0001	****
3 vs 14	0,0246	0,0414	*
3 vs 15	<0,0001	<0,0001	****
13 vs 14	<0,0001	<0,0001	****
13 vs 15	<0,0001	<0,0001	****
14 vs 15	<0,0001	<0,0001	****

*Termos relevantes quando $p < 0,05$.

Escala de nível de relevância:

**** relevância alta

*** relevância média alta

** relevância média baixa

* relevância baixa

A comparação entre as formulações 3-14 ($p = 0,0246$; $p = 0,0414$) é considerada estatisticamente relevante, porém com um nível de relevância baixo, sendo possível assumir que as duas apresentam comportamentos parecidos e por esse motivo as formulações 2, 3 e 14 foram escolhidas para dar continuidade ao projeto e serem submetidas ao processo de compressão.

O teste de Tukey não foi aplicado para a resposta 4 (ângulo de repouso estático), pois os estudos de ANOVA demonstraram que o modelo não foi significativo.

4.5. PREPARAÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS PARA O PROCESSO DE COMPRESSÃO

Após a definição de quais formulações apresentavam maior capacidade de melhorar a solubilidade aquosa da SIN e, dessa forma, maior potencial de fornecer perfis de dissolução superiores, o número de formulações foi reduzido para três, sendo elas: 2: TW80-Sol-KOL, 3: TW80-Sol-SR e 14: CREEL35-Sol-KOL, com vistas aos processos de granulação e de produção de comprimidos.

4.5.1. Análise de compatibilidade

As misturas entre fármaco e excipientes muitas vezes pode provocar mudanças químicas, físicas e terapêuticas (CHADHA; BHANDARI, 2014). A fim de prever possíveis interações entre os componentes da formulação, algumas técnicas são empregadas para caracterizar os materiais e são de extrema importância na etapa de pré-formulação.

Os SL foram submetidos a análise de compatibilidade entre o fármaco e excipientes e analisados através das técnicas de DSC e FT-IR.

4.5.1.1. DSC

As análises de DSC avaliam as características térmicas da amostra e verificam possíveis interações entre os componentes de uma mistura pela visualização de alterações no ponto de fusão, forma e área dos picos característicos, aparecimento ou desaparecimento de picos em relação as substâncias isoladas (CHADHA; BHANDARI, 2014). No entanto, podem acontecer pequenas alterações devido à presença dos excipientes sem ocorrência de interações que caracterizem incompatibilidade (OLIVEIRA et al., 2010).

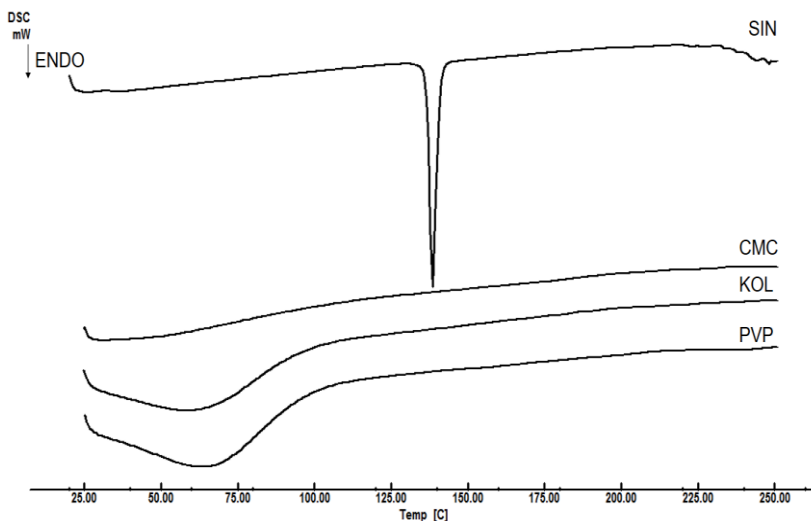
Oliveira e colaboradores analisaram a SIN e os excipientes utilizados em quatro formulações comerciais diferentes com o objetivo de avaliar as características térmicas, a compatibilidade fármaco-excipiente, além de identificar produtos de degradação e formas polimórficas. Para tal, empregaram técnicas como DSC, FT-IR, DRXP entre outras (OLIVEIRA et al., 2010).

Entre os excipientes analisados pelos autores, apenas a mistura com o antioxidante butilhidroxianisol causou mudança do comportamento térmico da SIN, devido à amorfização do fármaco quando exposto ao excipiente por 10 dias na proporção 1:1 (p/p) (OLIVEIRA et

al., 2010). Entretanto esse excipiente não faz parte dos componentes das formulações liquissólidas obtidas no presente estudo.

Como pode ser observado na Figura 16, a CMC não apresentou eventos na faixa de temperatura analisada. A PVP e a KOL apresentaram um largo evento entre 25 - 97 °C característico da desidratação de materiais higroscópicos (PERISSUTTI et al., 2003; YADAV et al., 2013).

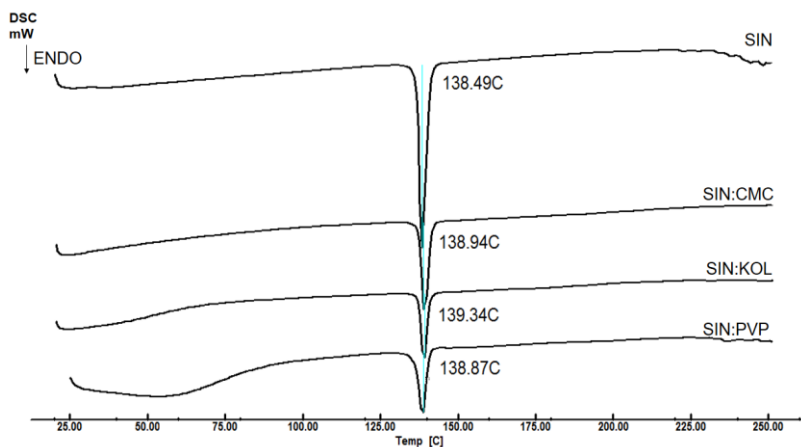
Figura 16. Curvas DSC da SIN e excipientes sólidos.



Na Figura 17 estão apresentadas as curvas de DSC da SIN e das misturas físicas com os excipientes sólidos CMC, KOL e PVP. A SIN exibiu evento endotérmico entre 136 e 145 °C com temperatura de fusão de 138,49 °C estando de acordo com o comportamento descrito na literatura (OLIVEIRA et al., 2010). As misturas físicas (proporção de 1:1 p/p) exibiram eventos endotérmicos na mesma faixa de temperatura que a SIN com pontos de fusão em 138,94 °C, 139,34 °C e 138,87 °C para as amostras contendo CMC, KOL e PVP, respectivamente.

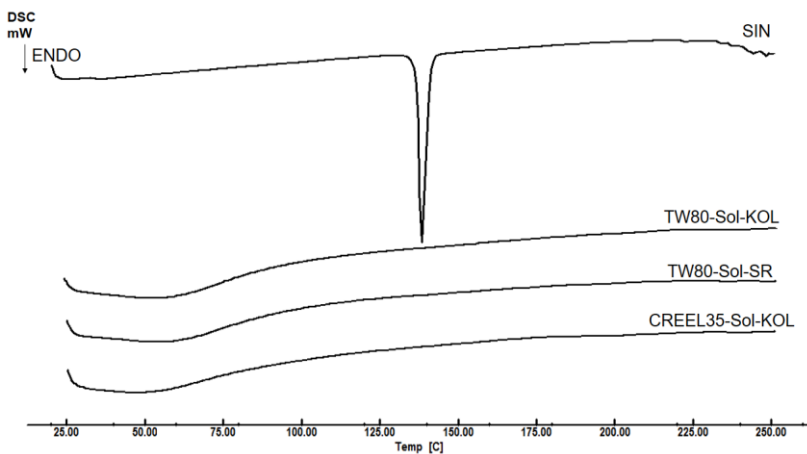
Uma vez que as curvas de DSC das misturas físicas apresentam-se como sobreposições das curvas correspondentes aos excipientes isolados e que o ponto de fusão da SIN não teve deslocamento, observou-se que nenhum dos excipientes sólidos alterou o comportamento da SIN, caracterizando a compatibilidade do fármaco com os excipientes CMC, KOL e PVP.

Figura 17. Curvas DSC da SIN e das misturas físicas com CMC, KOL e PVP na proporção 1:1 (p/p).



Na Figura 18, estão apresentadas as curvas de DSC da SIN e dos SLGRA TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-SR e CREEL35-Sol-KOL.

Figura 18. Curvas DSC da SIN e dos sistemas liquissólidos granulados.



Os resultados para os SLGRA mostram que os eventos de fusão do fármaco desapareceram devido a este estar solúvel no solvente não volátil. O evento de desidratação característico do PVP e da KOL está presente e

nenhum outro evento pode ser detectado, presumindo-se que os constituintes da formulação não apresentam incompatibilidade térmica nas condições experimentais analisadas.

4.5.1.2. FT-IR

A técnica de FT-IR também foi utilizada para auxiliar na verificação de possíveis interações e incompatibilidades. Esta técnica é considerada simples e bastante útil para esse fim. O desaparecimento de bandas de absorção ou diminuição de intensidade combinada ao aparecimento de novas bandas pode evidenciar a presença de interações (Tiong; Elkordy, 2009).

De acordo com a literatura, a SIN apresenta espectro característico de infravermelho com bandas em 3548 cm^{-1} correspondentes ao estiramento vibracional --O--H , 2955 cm^{-1} e 2877 cm^{-1} (estiramento vibracional --C--H) e 1699 cm^{-1} (estiramento vibracional do grupo --C=O e --C=O) (Rezvanian; Amin; NG, 2016).

Na Figura 19 são exibidos os espectros da SIN e dos excipientes sólidos (CMC, KOL e PVP) e líquidos (TW80, CREEL35). Na Figura 20 são apresentados os espectros das misturas físicas entre a SIN e os excipientes sólidos e líquidos em uma proporção de 1:1 (p/p).

Figura 19. Espectro de infravermelho da SIN, excipientes sólidos e líquidos.

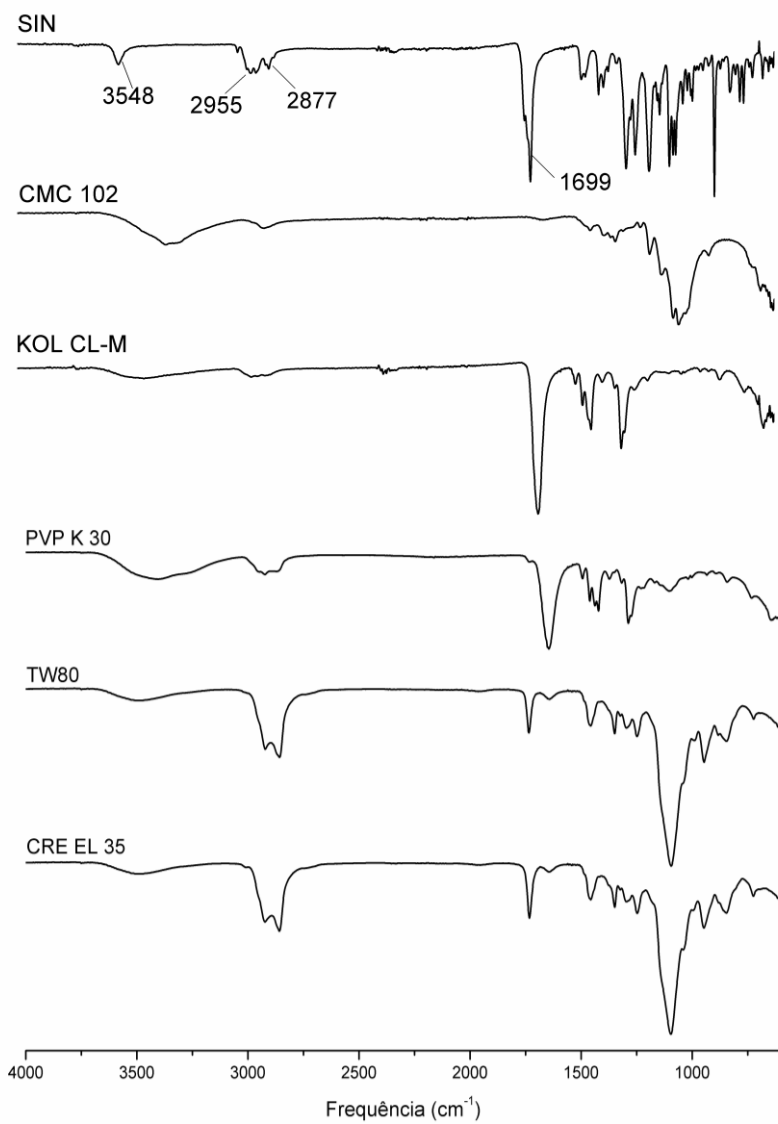
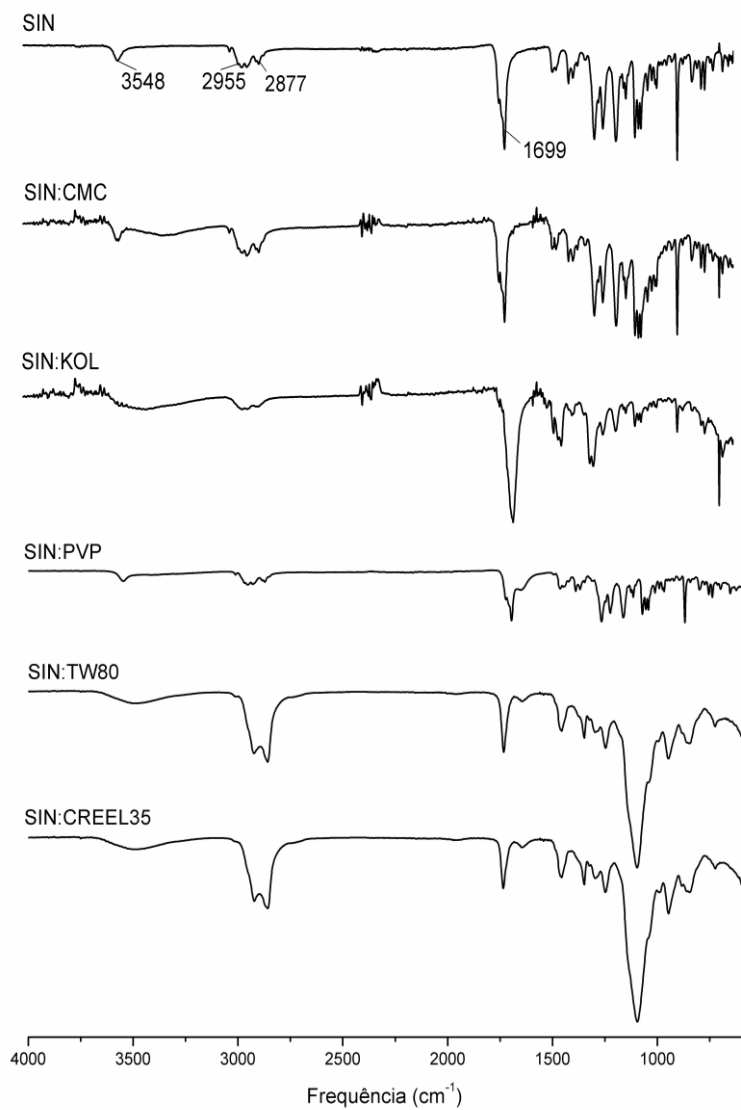


Figura 20. Espectros de infravermelho da SIN e das misturas físicas na proporção 1:1 (p/p).

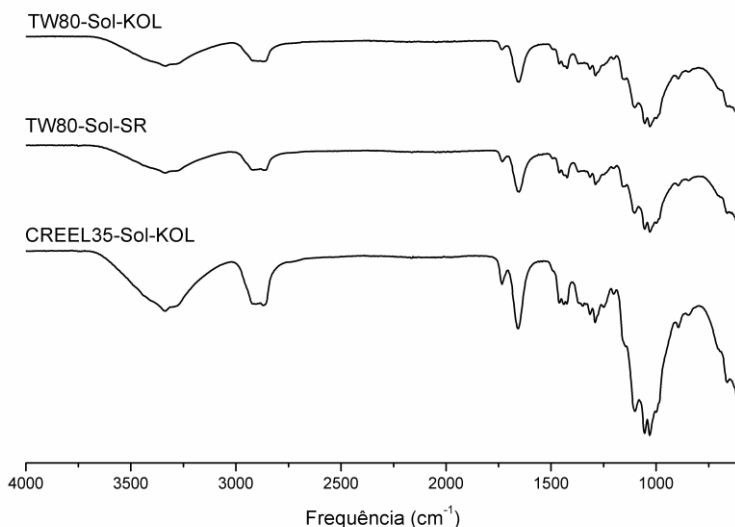


A mistura física entre SIN:CMC não interferiu nas principais bandas de absorção do fármaco puro. Percebe-se que para SIN:KOL as bandas referentes ao excipiente ficam mais evidentes do que as do fármaco e para SIN:PVP ocorre uma redução de intensidade na região 1699 cm^{-1} correspondente ao grupamento C-O e C=O .

Para as misturas físicas entre SIN:TW80 e SIN:CREEL35, ocorre uma diminuição seguida de alargamento da banda na região 3548 cm^{-1} correspondentes ao grupamento O-H , o um aumento de intensidade das bandas na região 2955 cm^{-1} e 2877 cm^{-1} correspondente ao grupamento C-H e o desaparecimento da banda em 1699 cm^{-1} correspondente ao grupamento C-O e C=O indicando possíveis ligações de hidrogênio entre fármaco e solvente não volátil (TIONG; ELKORDY, 2009), que são esperadas devido a solubilização da SIN.

A Figura 21 ilustra os espectros de infravermelho dos SLGRA.

Figura 21. Espectros de infravermelho para os sistemas liquissólidos granulados.



A partir dos espectros dos SLGRA, percebe-se que ocorre sobreposição entre os espectros da SIN e dos excipientes da formulação. Além disso, o comportamento visto nas misturas físicas entre SIN e os solventes não voláteis é percebido para os SLGRA.

Ocorre a diminuição seguida de alargamento da banda na região 3548 cm^{-1} correspondentes ao grupamento O-H e um aumento de

intensidade das bandas na região 2955 cm^{-1} e 2877 cm^{-1} correspondente ao grupamento C–H que era visto nas misturas físicas, além de uma aparente divisão de bandas na região de 1699 cm^{-1} referente ao estiramento vibracional do grupo –C–O e –C=O. Porém, essa aparente divisão, nada mais é do que a banda menos intensa referente aos solventes não voláteis e a banda mais intensa referente a KOL e PVP.

4.5.2. Granulação e caracterização do fluxo

Para as três formulações de SL selecionadas, observou-se a necessidade de utilização de técnicas que pudessem melhorar as propriedades de fluxo e permitissem um melhor escoamento para que o processo de compressão fosse realizado adequadamente. Conforme citado anteriormente, Javaheri e colaboradores tiveram melhora do fluxo e compactabilidade dos SL contendo glibenclamida utilizando a técnica de granulação à úmido antes da compressão (JAVAHERI; CARTER; ELKORDY, 2014) e portanto essa técnica foi selecionada neste trabalho como alternativa para os SL contendo SIN.

A granulação tem como objetivo principal a melhoria das propriedades de fluxo e compressibilidade de uma mistura de pós, previne a segregação dos constituintes, além de promover uma melhor distribuição granulométrica devido à padronização do tamanho de partícula (GABBOTT; AL HUSBAN; REYNOLDS, 2016; ZHOU; PORTER; ZHANG, 2009).

Após o processo de granulação via úmida, os SLGRA obtidos a partir de TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-SR e CREEL35-Sol-KOL apresentaram teores de umidade de 3,52, 4,70 e 4,50 % após 1 hora de secagem em estufa a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Todos os teores de umidade foram inferiores a 5 %, sendo considerados adequados para a etapa subsequente de compressão, o que é relevante, pois, segundo Crouter e Briens, o teor de umidade pode interferir diretamente no processo de manufatura e na qualidade de um comprimido. Um teor de umidade elevado pode interferir na estabilidade do fármaco e na resistência mecânica do material. Por outro lado, um baixo teor de umidade pode fornecer grânulos friáveis e interferir nas propriedades de fluxo (CROUTER; BRIENS, 2014)

Na Tabela 17 está apresentada a comparação dos resultados para índice da Carr, razão de Hausner e ângulo de repouso estático para as formulações TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-SR e CREEL35-Sol-KOL, antes e após o processo de granulação via úmido com solução etanólica de PVP 20% (p/v).

Tabela 17. Resultados dos parâmetros índice de Carr, razão de Hausner e ângulo de repouso estático antes e após a granulação dos sistemas liquissólidos.

SL	Parâmetros analisados		
	Índice de Carr (%)	Razão de Hausner	Ângulo de repouso estático (θ) \pm DP
TW80-Sol-KOL (PÓ)	19,00 \pm 1,00	1,23 \pm 0,02	-
TW80-Sol-KOL (GRA)	17,33 \pm 1,15	1,21 \pm 0,02	22,41 \pm 2,35
TW80-Sol-SR (PÓ)	20,50 \pm 0,58	1,30 \pm 0,01	-
TW80-Sol-SR (GRA)	16,00 \pm 1,73	1,19 \pm 0,02	20,47 \pm 0,60
CREEL35-Sol-KOL (PÓ)	17,33 \pm 0,58	1,21 \pm 0,01	-
CREEL35-Sol-KOL (GRA)	18,33 \pm 1,53	1,22 \pm 0,02	24,94 \pm 3,20

Os ângulos de repouso dos SLPÓ não são apresentados na tabela, pois não puderam ser registrado com a aparelhagem padronizada (não escoaram através do orifício do funil).

O índice de Carr e a razão de Hausner avaliam a propensão do pó a consolidar (LETURIA et al., 2014). Os resultados para esses parâmetros tiveram uma sutil melhora para a formulação TW80-Sol-SR ($p < 0,05$). Essa melhora acontece quando o pó é granulado e o tamanho de partícula é padronizado, ocorrendo melhor acomodamento das partículas na proveta, dessa maneira, a diferença entre a densidade aparente e compactada é menor resultando em valores de índice de Carr e razão de Hausner melhores. Para as demais formulações as diferenças não foram estatisticamente relevantes e isso significa que tanto SLPÓ ou SLGRA apresentam a mesma capacidade de consolidar.

Contudo, os valores para o ângulo de repouso estático indicaram que todas as formulações de SLGRA obtidas exibem fluxo excelente ($< 30^\circ$) (USP37-NF32, 2014). Uma vez que os SLPÓ sequer conseguiram fluir pelo funil de aço inoxidável, os SLGRA passaram sem resistência, mostrando a eficiência da técnica de granulação no melhoramento das propriedades de escoamento.

A diferença entre o comportamento das partículas em pó das granuladas é influenciada por diversos fatores como densidade, teor de umidade e forças interparticulares. Os SLGRA apresentam-se como aglomerados que aumentam a densidade da mistura o suficiente para superar as forças interparticulares que atuam sobre o sistema fazendo com que o material escoe mais facilmente no momento da determinação do ângulo de repouso e esse comportamento é fundamental para que o

processo de compressão seja de qualidade (GANESAN; ROSENTRATER; MUTHUKUMARAPPAN, 2008).

4.6. APLICAÇÃO DOS TESTES GERAIS PARA COMPRIMIDOS

A caracterização dos comprimidos através da aplicação dos testes gerais descritos na Farmacopeia Brasileira é necessária para avaliar se as amostras possuem resistência mecânica adequada, além de dosagem e peso uniformes. Esses testes fazem parte do controle de qualidade aplicado à produção de FFSSO que garantem a reprodutibilidade entre lotes (BRASIL, 2010).

Todos os comprimidos produzidos apresentaram cor homogênea e ausência de imperfeições. As formulações contendo TW80 como solvente não volátil, apresentaram-se levemente amareladas devido à coloração do solvente.

Os resultados de peso médio, dureza, friabilidade, doseamento e uniformidade de doses unitárias estão apresentados na Tabela 18 e são discutidos a seguir.

Tabela 18. Resultados dos testes gerais para comprimidos aplicados para os sistemas liquissólidos, conforme Farmacopeia Brasileira 5ª ed.

Sistemas Liquissólidos	Variação de peso^a (mg)	Dureza^b (Kgf)	Friabilidade^a (%)
TW80-Sol-KOL	518,99 ± 9,97	1,00 ± 0,14	0,58
TW80-Sol-SR	467,54 ± 6,20	1,15 ± 0,13	0,32
CREEL35-Sol-KOL	531,29 ± 10,95	1,37 ± 0,22	0,19

Sistemas Liquissólidos	Teor^b (%)	Uniformidade de Dose Unitárias^a (VA)
TW80-Sol-KOL	92,53 ± 0,29	4,61
TW80-Sol-SR	104,00 ± 0,47	3,18
CREEL35-Sol-KOL	102,94 ± 0,46	4,95

^a (n=20); ^b (n=10); Resultados expressos através da média ± DP.

A análise de peso médio avalia a variação dentro de um mesmo lote. A variação de peso permitida, conforme Farmacopeia Brasileira, para comprimidos com peso superior a 250 mg, é de ± 5 % (BRASIL, 2010).

Cada formulação possui peso teórico diferente, isso porque cada uma possui proporções diferentes de excipientes (descrito na Tabela 4), que foram calculados conforme o modelo matemático de Spireas e Bolton (SPIREAS; BOLTON, 1999).

No início, a intenção foi produzir comprimidos com 10 mg de SIN, que é uma das dosagens usuais do medicamento. No entanto, devido à não disponibilidade de punções com tamanho adequado, os comprimidos tiveram uma diminuição no peso e consequentemente uma diminuição na quantidade de SIN.

Dessa forma, passou-se a trabalhar com comprimidos de 4,5 mg de SIN para TW80-Sol-KOL, 4,0 mg para TW80-Sol-SR e 6,2 mg para CREEL35-Sol-KOL. Atribuindo pesos teóricos de 524,23, 453,43 e 535,88 mg para as respectivas formulações. A partir dos resultados expressos na Tabela 18, é possível observar que todos os SLCP produzidos apresentaram-se em conformidade com a variação de peso permitida pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

O teste de dureza permite determinar a resistência ao esmagamento ou ruptura radial, porém este teste é considerado apenas informativo (BRASIL, 2010). Todas as formulações apresentaram dureza inferior a 1,5 Kgf indicando que as formulações possuem resistência mecânica bastante baixa. Esses resultados são explicados devido a elevada concentração de solvente não volátil presente na formulação (JAVAHERI; CARTER; ELKORDY, 2014), em torno de 14,29 %, 14,66 %, e 19,32 % para TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-SR e CREEL35-Sol-KOL, respectivamente.

De acordo com Javaheri e colaboradores, quanto mais viscoso é o solvente não volátil, menor a capacidade de promover formulações com bom fluxo e maior a capacidade de apresentarem características elásticas quando comprimidas (JAVAHERI; CARTER; ELKORDY, 2014). Como os SL possuem quantidades elevadas de solventes viscosos, sugere-se que esse seja o motivo de durezas tão baixas.

Contrapondo-se a isso, o teste de friabilidade apresentou valores aceitáveis, ou seja, inferiores a 1,5 % preconizado pela Farmacopeia Brasileira. O teste de friabilidade avalia a capacidade dos comprimidos resistirem à abrasão quando submetidos à queda, rolamento e agitação (BRASIL, 2010).

Os resultados de teor de SIN nos SLCP estão de acordo com o especificado na monografia do fármaco que é de 90,0 % a 110,0 % (USP37-NF32, 2014).

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote para assegurar a administração de doses corretas. Portanto, cada unidade do lote deve conter quantidade de componente ativo próxima da declarada (BRASIL, 2010). Por questões de praticidade, neste estudo o teste foi realizado através da variação de peso e não da uniformidade de conteúdo

como indicado pela Farmacopeia Brasileira para comprimidos com dosagem inferior a 25 mg. Os resultados são expressos através do VA que necessita ser inferior ao valor de $L1$, ($L1 = 15$) para que o produto seja aprovado na primeira etapa do teste (BRASIL, 2010).

Conforme demonstrado na Tabela 18, todos SLCP produzidos estão de acordo com a especificação.

4.7. PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS

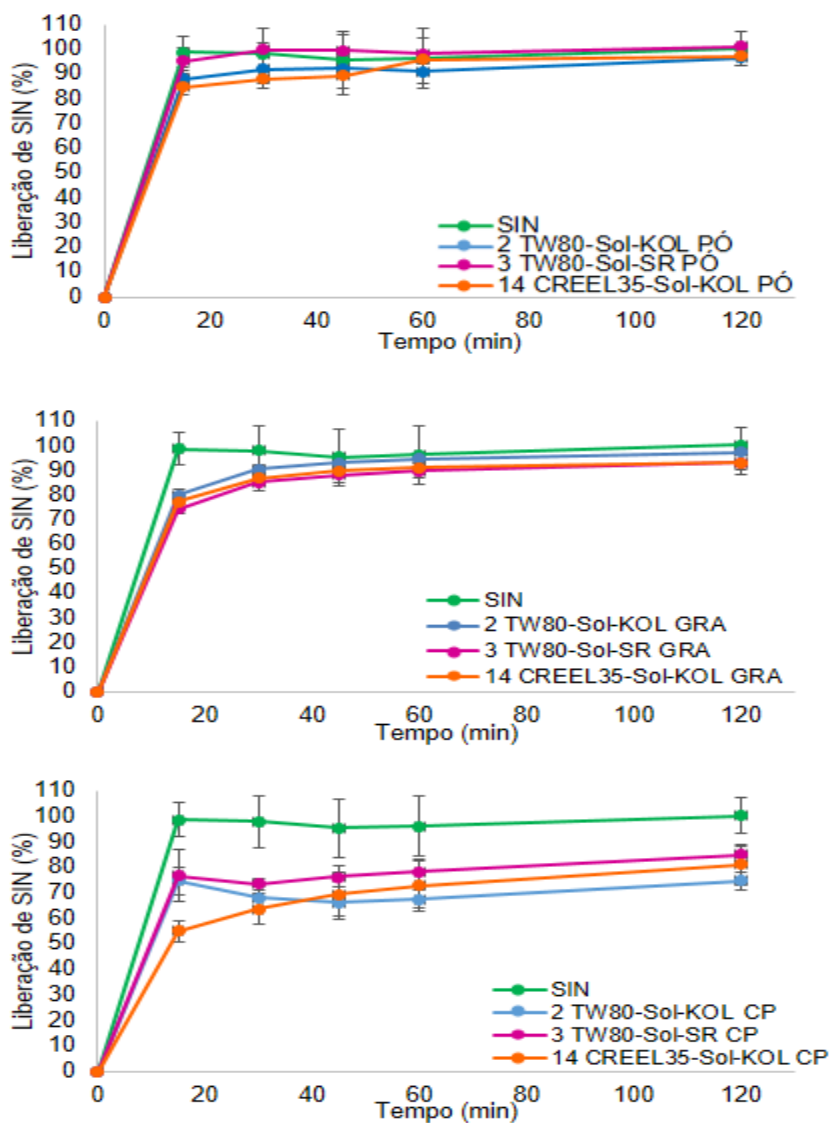
A dissolução do princípio ativo incorporado à forma farmacêutica final é um pré-requisito para que este possa ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução é um dos testes *in vitro* utilizados para avaliar o processo de dissolução do fármaco e é de fundamental importância durante a fase de desenvolvimento de uma forma farmacêutica (MARTIN; GRAY, 2011; PAIXÃO et al., 2017).

Para que aconteça imediata dissolução do fármaco, ocorre a interação da forma farmacêutica com o meio de dissolução e simultânea desintegração. A dissolução do fármaco pode ser significativamente afetada dependendo das características de desintegração da forma farmacêutica e das propriedades físico-químicas do fármaco (KOVATS et al., 2015).

A Farmacopeia Americana descreve as condições e aparatos necessários para realização do ensaio de dissolução de comprimidos de SIN, bem como o meio de dissolução TLSS 0,5 % e define que pelo menos 75 % do fármaco deve ser liberado em até 30 min classificando-os como formas farmacêuticas de liberação imediata (USP37-NF32, 2014).

O ensaio de dissolução foi realizado durante as diferentes etapas de desenvolvimento dos SL, ou seja, quando as formulações estavam na forma de pó, após o processo de granulação e após a obtenção dos comprimidos (SLPÓ, SLGRA e SLCP). Os perfis de dissolução dessas amostras, juntamente com o do fármaco puro estão ilustrado na Figura 22.

Figura 22. Perfis de dissolução da SIN e dos SL em (A) pó, (B) granulados e (C) comprimidos em TLSS 0,5 % em 120 min.



Analisando esses perfis de dissolução é possível observar que os SLPÓ, liberaram o equivalente a $91,94 \pm 5,98 \%$, $99,90 \pm 2,71 \%$ e $88,06 \pm 3,75 \%$, em 30 minutos, para TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-SR e CREEL35-Sol-KOL, respectivamente.

Quando as formulações foram submetidas ao processo de granulação via úmido, o perfil de dissolução não sofreu interferência e as formulações continuaram liberando acima de 75 % da SIN em 30 minutos. Os valores de liberação para os SLGRA são de $90,62 \pm 1,65 \%$, $85,38 \pm 3,23$ e $87,04 \pm 0,67 \%$ para TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-SR e CREEL35-Sol-KOL, respectivamente.

Entretanto, quando os SLGRA passaram pelo processo de compressão ocorreu uma diminuição do percentual de SIN liberada em 30 minutos e os valores diminuíram para $68,41 \pm 4,40 \%$, $73,62 \pm 2,23 \%$ e $63,82 \pm 6,15 \%$ para TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-SR e CREEL35-Sol-KOL, respectivamente.

A fim de evidenciar a diferença dos perfis de dissolução após a compressão, foi aplicado modelo de comparação de ensaios de dissolução como o fator de semelhança (f_2) descritos por Moore e Flanner em 1996. Os perfis em estudos são considerados semelhantes quando f_2 estiver entre 50 e 100 (FDA, 1997; MOORE; FLANNER, 1996; ZHANG et al., 2010). Os resultados estão demonstrados na Tabela 19.

Tabela 19. Resultados das análises de f_2 dos SLPÓ, SLGRA e SLCP.

Comparação entre SLPÓ vs SLGRA SLGRA vs SLCP	f_2
2 SLPÓ vs 2 SLGRA	64
3 SLPÓ vs 3 SLGRA	46
14 SLPÓ vs 14 SLGRA	69
2 SLGRA vs 2 SLCP	34
3 SLGRA vs 3 SLCP	52
14 SLGRA vs 14 SLCP	37

Legenda: 2 – TW80-Sol-KOL

3 – TW80-Sol-SR

14 – CREEL35-Sol-KOL

Com base nos valores de f_2 , é possível perceber que, apenas o perfil de dissolução dos SLGRA 2 e 14 não foram considerados semelhantes aos seus respectivos SLCP, pois o f_2 ficou abaixo de 50. Isso indica que apenas essas duas formulações tiveram comportamentos diferentes depois que passaram pelo processo de compressão.

Entretanto, quando aplicado o f_2 e análise estatística para comparar os SLCP sem revestimento com os que contém KOL, percebe-se que o perfil de dissolução é considerado semelhante, (f_2 para SLCP 3 vs 2 = 55) e (f_2 para SLCP 3 vs 14 = 49) e ($p > 0,05$).

Esses resultados podem ser relacionados com a análise do planejamento fatorial que demonstrou que o fator C (tipo de material de revestimento) isolado não apresentava influência sobre a solubilidade aquosa da SIN, porém a interação AC, entre tipo de solvente não volátil e revestimento, foi relevante.

Neste caso, para o perfil de dissolução, tanto as formulações comprimidas com KOL ou sem revestimento não apresentaram diferenças sobre a liberação da SIN.

Portanto, conforme já descrito anteriormente, o material de revestimento atua principalmente na secagem dos SL, absorvendo a camada de medicação líquida que fica saturada na superfície do material carreador e que vai atuar sobre o comportamento de fluxo desses sistemas e não sobre a liberação do fármaco (GHADI; DAND, 2017).

O fato dos SLCP, que contém o KOL como material de revestimento, apresentarem diminuição no perfil de dissolução da SIN em comparação ao SLPÓ e o SLGRA pode estar relacionado ao processo de manufatura que influencia diretamente o perfil de liberação do fármaco (LONG, M.; CHEN, 2009; WORKU; AARTS; VAN DEN MOOTER, 2014).

O perfil de dissolução é resultado da combinação entre as propriedades do fármaco, constituintes da formulação, técnicas utilizadas para obtenção da forma farmacêutica, do ambiente químico e equipamentos selecionados para monitorar a liberação do fármaco. As contribuições ou influências que esses fatores podem causar no comportamento da formulação devem ser investigados desde a etapa de pré-formulação, a fim de desenvolver métodos de dissolução adequados (LONG, M.; CHEN, 2009; MARTIN; GRAY, 2011; NANJWADE et al., 2010).

Identificar os principais fatores que controlam a liberação do fármaco pode fornecer *insights* sobre comportamentos não previstos e mudanças na desintegração que alertam para a necessidade de modificações da formulação ou de processamento (LONG, M.; CHEN, 2009; ZEA et al., 2013; ZHANG et al., 2004).

Para comprimidos, os parâmetros que afetam a velocidade de dissolução são: tempo de desintegração, o qual, por sua vez, pode estar relacionado com a dureza do comprimido, nível de desintegração, solubilidade e velocidade de dissolução intrínseca do fármaco no meio

selecionado e o tamanho de partícula do fármaco ou granulado (LONG, M.; CHEN, 2009; VRANÍKOVÁ; PAVLOKOVÁ; GAJDZIOK, 2016). Os excipientes na formulação também podem interferir de forma diferente dependendo da composição do meio de dissolução (QU et al., 2015).

O processo de compressão pode influenciar na porosidade dos comprimidos, resistência à quebra e na diminuição do percentual de liberação do fármaco. Dependendo da força de compressão utilizada, pode gerar comprimidos com durezas elevadas e dificultar a desintegração do comprimido.

Uma vez que o entendimento desse processo muitas vezes é limitada, resulta na diminuição do rendimento, diminuição da qualidade e aumento de custos (LLUSA et al., 2014; PAWAR et al., 2016).

Os SLCP apresentaram valores de dureza baixos e a desintegração entre as formulações com ou sem KOL não sofreu alterações visíveis após a compressão, sendo possível descartar a hipótese que a dureza e desintegração influenciaram nos resultados.

Outros estudos avaliam os efeitos da compressão sobre a taxa de dissolução dos fármacos e sugerem possíveis interações moleculares que dificultam a liberação do fármaco da forma farmacêutica como por exemplo, quebra de pontes de hidrogênio que podem induzir a recristalização do fármaco (NANJWADE et al., 2010; SINGH et al., 2016; WORKU; AARTS; VAN DEN MOOTER, 2014).

Neste trabalho, não foi possível caracterizar os SL após a compressão, porém existem pesquisas que confirmam a mudança de cristalinidade de dispersões sólidas após este processo. Alguns chegam a propor a inclusão da compressão como condições de estresse em estudos de estabilidade (AYENNEW et al., 2012; AYENNEW; PAUDEL; VAN DEN MOOTER, 2012; SINGH et al., 2016). Ainda, segundo Worku e colaboradores, a presença ou ausência de ligações de hidrogênio pode determinar o impacto que a compressão terá no comportamento de mudança de cristalinidade do fármaco (WORKU; AARTS; VAN DEN MOOTER, 2014).

Com base nesses estudos, acredita-se que a CMC, juntamente com a KOL, utilizadas nos SL, podem ter alguma influência sobre a medicação líquida, que está incorporada nas partículas desses materiais e com isso explicar porque os SLCP diminuíram a liberação da SIN após a compressão. Porém, existe a necessidade aprofundar as pesquisas nesta direção, para então, poder ou não confirmar essa hipótese.

Além de toda influência dos processos de manufatura, a questão do meio de dissolução foi analisada. Percebe-se que a SIN liberou $98,28 \pm$

10,19 % em 30 min no meio farmacopeico que contém 0,5 % de tensoativo. Esse comportamento mostra que o meio de dissolução dissolve todo o fármaco mesmo estando puro e portanto, pode não estar sendo discriminativo entre os SL.

Dessa forma, resolveu-se investigar a influência do meio de dissolução, mais especificamente, a influência da concentração de tensoativo sobre a taxa de dissolução da SIN.

Embora a escolha do equipamento e do aparato apropriado para as amostras é razoavelmente simples, a escolha do meio de dissolução pode ser desafiadora. O meio de dissolução deve atender aos requisitos regulatórios e ter capacidade discriminativa. Além disso, os ensaios de dissolução são ferramentas que devem simular ou se aproximar ao máximo das condições fisiológicas (MARTIN; GRAY, 2011).

Quando o assunto é fármacos com baixa solubilidade aquosa, a presença de tensoativos no meio de dissolução apresenta-se como uma alternativa, pois diminuem a tensão superficial (quando em baixas concentrações) ou formam micelas (quando utilizados acima da concentração micelar crítica), auxiliando da solubilização desses fármacos. Porém, vários parâmetros devem ser investigados e sugere-se a utilização de baixas concentrações desses produtos (GUZMAN et al., 2016; MARTIN; GRAY, 2011).

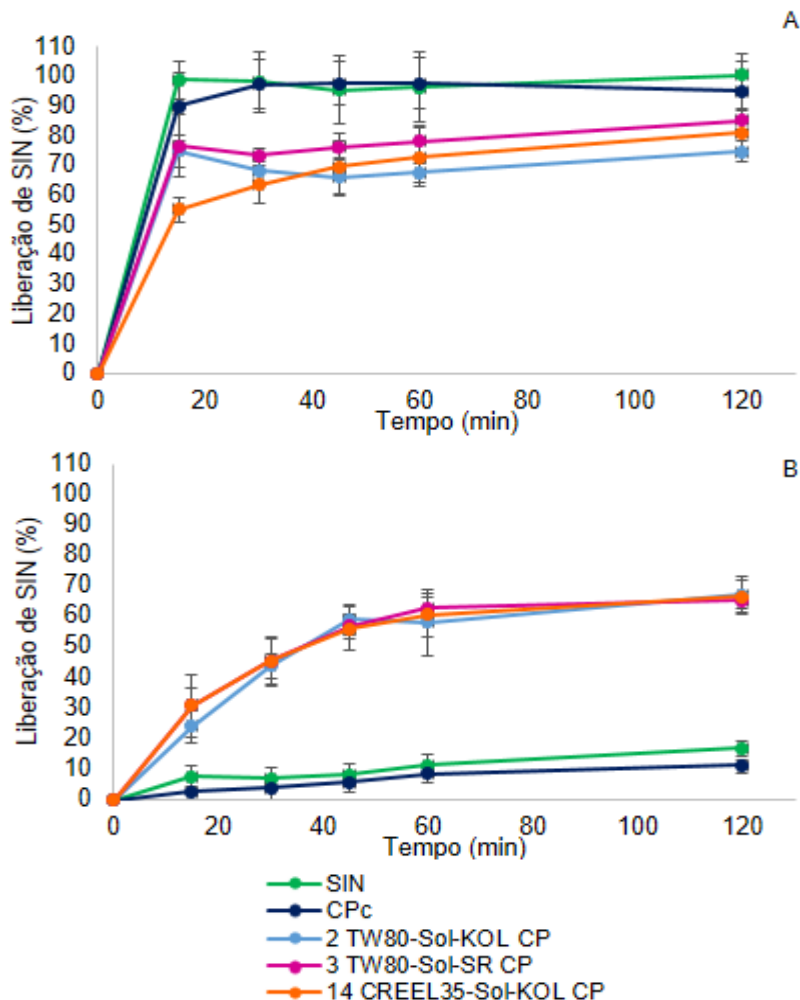
Para fármacos classe II, por exemplo, pode ser necessário estabelecer meios de dissolução diferentes dos previstos nos compêndios oficiais a fim de simular as condições fisiológicas e poder estabelecer uma correlação *in vitro/in vivo* (GALIA et al., 1998; KHADRA et al., 2015).

A partir desses estudos, foi selecionado um meio de dissolução contendo uma concentração dez vezes menor de tensoativo (TLSS 0,05 %). Essa concentração foi definida após a realização de testes de solubilidade em concentrações de tensoativo diferentes (TLSS 0,01 %, TLSS 0,05 % e TLSS 0,1 %) por 24 horas, em que a SIN apresentou solubilidade de $0,004 \mu\text{g mL}^{-1}$, $0,014 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $0,035 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. A concentração de TLSS 0,05 % foi selecionada para comparar com o meio farmacopeico, uma vez que essa seria uma condição de dissolução com chances de ser mais discriminativa e demonstrar as diferenças entre as formulações.

Nesta etapa do projeto, além de testar uma concentração menor de tensoativo no meio de dissolução, também foi realizada a comparação dos SLCP com CPC.

Os perfis de dissolução em TLSS 0,5 % e TLSS 0,05 %, estão demonstrados na Figura 23.

Figura 23. Perfil de dissolução da SIN, CPc e SLCP em (A) TLSS 0,5 % e (B) TLSS 0,05 %, durante 120 minutos.



A partir dos resultados obtidos, duas situações devem ser abordadas: (I) porque os SLCP estão liberando menos que a SIN e o CPc no meio farmacopeico. (II) porque esse comportamento muda completamente após diminuir a concentração de tensoativo para TLSS 0,05 %.

Para a primeira questão, fatores como o processo de manufatura já foram abordados quando os perfis de dissolução em diferentes etapas de processamento foram comparados. Porém nesse caso, é realizada uma comparação entre duas formas farmacêuticas comprimidas (CPC vs SLCP). O fármaco puro encontrava-se na forma de pó e portanto, as partículas que entram em contato com o meio de dissolução já estavam desintegradas e com área de superfície disponível para ocorrer o processo de dissolução. Se o fármaco possuir afinidade com o meio de dissolução, como no caso do TLSS 0,5 %, a dissolução ocorre quase que 100 %, porém, quando essa afinidade não acontece, a dissolução pode ser comprometida.

Entre os CPC e SLCP, o que pode ter interferido nos resultados foi a diferença de tamanho. O CPC possui peso total de 100 mg enquanto que os SLCP variam de 453,43 - 535,88 mg. A desintegração dos dois acontece logo nos primeiro segundos de contato com o meio de dissolução, porém, como o CPC possui menor peso, praticamente não ocorre acúmulo de pó no fundo da cuba. Ao contrário dos SLCP que apesar da desintegração acontecer, há formação de um cone no fundo da cuba devido à grande quantidade de pó sendo que isso pode dificultar o contato do fármaco com o meio de dissolução e justificar a menor taxa de liberação da SIN nos SLCP. Klein e Dressman também observaram interferência da forma farmacêutica na liberação de metoprolol (KLEIN; DRESSMAN, 2006).

Em relação a segunda questão, os perfis de dissolução da SIN, CPC em TLSS 0,5 % apresentaram resultados de acordo com as especificações farmacopeicas (USP37-NF32, 2014). Porém, quando submetidos ao meio TLSS 0,05 % mudaram completamente de comportamento e a liberação da SIN e do CPC diminuíram consideravelmente. O perfil de dissolução dos SLCP também sofreu uma queda, porém menos significativa.

Ainda, foi possível perceber que o meio de dissolução farmacopeico (TLSS 0,5 %) não demonstrou ser discriminativo entre a SIN, CPC e SLCP. Somente após a utilização de um meio de dissolução com menos tensoativo (TLSS 0,05 %), foi possível perceber que a taxa de dissolução dos SLCP ($43,98 \pm 4,02$ %, $45,58 \pm 8,01$ % e $45,54 \pm 7,47$ % para TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-SR e CREEL35-Sol-KOL, respectivamente) foi maior do que a SIN e o CPC ($6,98 \pm 3,76$ % e $3,87 \pm 1,08$ %).

Na Tabela 20 é feita uma comparação dos percentuais de liberação no tempo de 30 minutos nos dois meios de dissolução.

Tabela 20. Percentuais de liberação da SIN em TLSS 0,5 % e TLSS 0,05%, em 30 min.

Amostras	TLSS 0,5 %	TLSS 0,05 %
	% Dissolução ± DP (30 min)	% Dissolução ± DP (30 min)
SIN	98,28 ± 10,16	6,98 ± 3,76
CPc	97,47 ± 8,10	3,87 ± 1,08
TW80-Sol-KOL CP	68,41 ± 4,40	43,98 ± 4,02
TW80-Sol-SR CP	73,62 ± 2,23	45,58 ± 8,01
CREEL35-Sol-KOL CP	63,80 ± 6,15	45,54 ± 7,47

A fim de evidenciar essas diferenças foi aplicado *f*₂ e os resultados estão expressos na Tabela 21 e nas Figura 24 e 25.

Tabela 21. Resultados das análises de *f*₂ das amostras submetidas ao meio de dissolução TLSS 0,5 % e TLSS 0,05 %.

Amostras comparadas TLSS 0,5 % vs TLSS 0,05 %	<i>f</i> ₂
SIN	05
CPc	05
TW80-Sol-KOL CP	31
TW80-Sol-SR CP	30
CREEL35-Sol-KOL CP	40

Figura 24. Comparação entre os perfis de dissolução da SIN e CPc nos meios TLSS 0,5 % e TLSS 0,05 %.

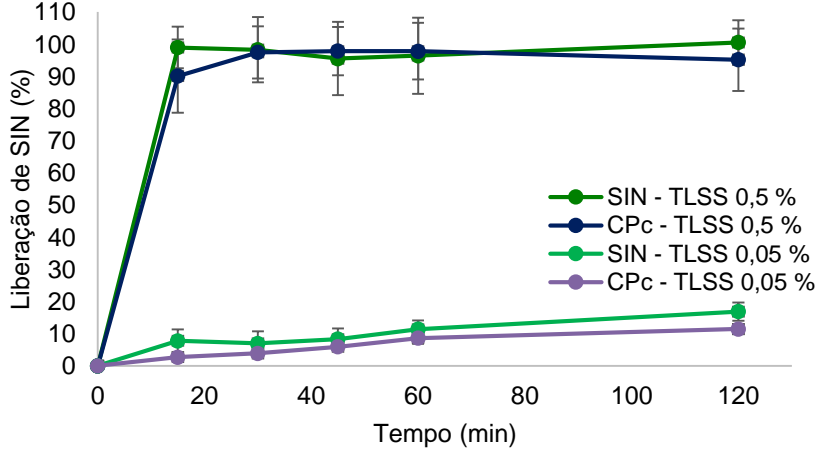
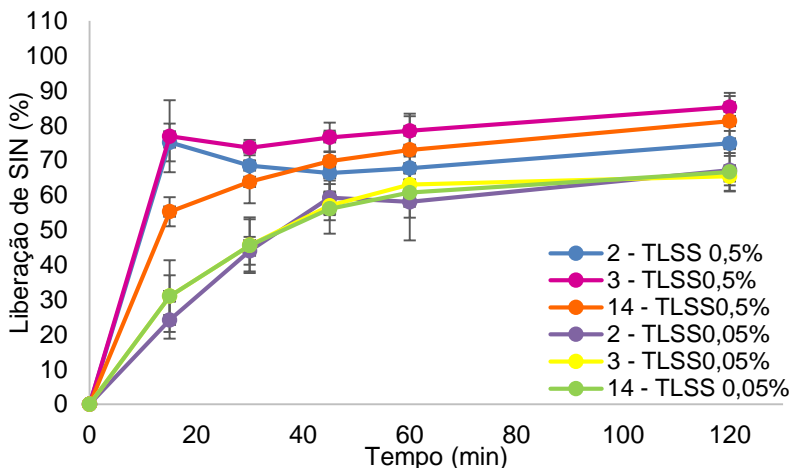


Figura 25. Comparação dos perfis de dissolução dos SLCP nos meios TLSS 0,5 % e TLSS 0,05 %.



Através dos resultados obtidos, é possível perceber como o fator f_2 deixam as interpretações mais claras. Os perfis de dissolução da SIN e dos CPC apresentaram valores de similaridade abaixo de 50 (05), indicando a considerável mudança de comportamento no meio TLSS 0,05 %. Por outro lado, os SLCP apresentaram valores de similaridade abaixo de 50 (31, 30 e 40), mostrando que os perfis não possuem similaridade e o meio com menos tensoativo também influenciou negativamente na taxa de liberação dos SLCP, porém essa diferença foi menor do que a encontrada para a SIN e o CPC.

Com base nos resultados obtidos é possível perceber que quando utiliza-se o meio de dissolução descrito em um dos compêndios oficiais mais consultados na área farmacêutica, até mesmo o fármaco puro se dissolve e apresenta um perfil de dissolução considerado ideal para formulações de liberação imediata. Esse mesmo comportamento é observado para o CPC demonstrando que o meio de dissolução não apresenta-se adequado para avaliação dos SLCP.

Entretanto, quando submetidos a menores concentrações de tensoativo a SIN e CPC não liberam nem 10 % do fármaco. Já os SLCP demonstram melhor desempenho liberando em torno de 45 % em 30 min. Assim como, uma gama de outros estudos que aplicaram a técnica dos SL para melhorar a taxa de liberação de fármacos (HENTZSCHEL et al., 2012; JADHAV; IRNY; PATIL, 2017; PEZZINI et al., 2016; PRIYA; KUMARI; ANKITA, 2013; SANKA et al., 2014), neste estudo, essa

técnica também demonstrou ser capaz de melhorar a taxa de dissolução da SIN permitindo que uma maior quantidade de fármaco esteja disponível para ser absorvido pelo organismo.

Entre os SLCP, todas formulações apresentaram perfis de dissolução semelhantes demonstrando que o tipo de revestimento não influenciou na liberação da SIN. A partir disso, pode-se concluir que o uso do material de revestimento como KOL auxilia na manutenção das boas propriedades de fluxo das formulações em pó de forma muito mais eficiente do que o AERO que é um dos materiais mais relatados na literatura, porém quando os SL necessitam da técnica de granulação, o uso do material de revestimento pode ser dispensado, visto que o fluxo e perfil de dissolução não diferenciou-se das formulações com KOL.

Sendo assim, os SL apresentam-se como uma técnica eficiente no aumento da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água e em relação aos ensaios de dissolução, é possível perceber a importância da sua aplicação, pois possuem aplicações em todas as etapas do desenvolvimento de FFSO.

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Os resultados alcançados permitiram avaliar o impacto que os componentes utilizados para produção de SL contendo SIN possuem sobre a solubilidade aquosa do fármaco e propriedades de fluxo do sistema.

Todas as formulações foram delineadas através de planejamento fatorial D-*Optimal* que possibilitou otimizar os experimentos e facilitar a interpretação dos resultados no que diz respeito às relevâncias dos fatores independentes e níveis selecionados para o estudo.

Através do fatorial D-*Optimal*, foi possível perceber que o tipo de solvente não volátil foi o fator com maior efeito sobre a solubilidade aquosa da SIN, em que o TW80 e o CREEL35 são os solventes que promoveram melhores resultados. O estado em que o fármaco se encontra (solúvel ou disperso) foi a segunda maior influência para essa resposta ($p < 0,05$), sendo que o estado solúvel demonstrou ser fundamental para uma melhor dissolução do fármaco no meio.

Em relação ao tipo de revestimento, este só influência na solubilidade quando associado ao tipo de solvente não volátil. Neste caso, as formulações sem revestimento e contendo KOL juntamente com os solventes TW80 e CREEL35 apresentaram melhores desempenho.

As formulações contendo MAC400 não demonstraram ser eficientes independente do estado solúvel ou disperso da SIN ou do tipo de revestimento utilizado.

Para as respostas que avaliam o comportamento de fluxo dos SL, o tipo de solvente não volátil e de material de revestimento foram os fatores que mais influenciaram, sendo que para os SL contendo TW80 qualquer tipo de revestimento pode ser utilizado e para CREEL35 os menores valores de índice de Carr e razão de Hausner são obtidos utilizando KOL seguida das formulações sem revestimento e das contendo AERO. De modo geral o AERO aumenta esses valores fazendo com que as formulações não apresentem bom fluxo. O estado solúvel ou disperso da SIN não influenciou nas respostas relacionadas ao fluxo.

O fato de que entre os SLPÓ, a KOL demonstrou ser um material que proporcionou melhores resultados do que o AERO que é o material mais utilizado nos SL mostra a importante contribuição deste trabalho para próximos estudos utilizando SL. Este grupo de pesquisa é o primeiro a propor a KOL como um material com propriedades desintegrantes atuando como material de revestimento nos SL.

Em relação as resposta para o ângulo de repouso, nenhum dos fatores mostrou influenciar no escoamento dos SL. Os SLPÓ obtidos

demonstraram péssimo fluxo quando submetidos ao teste em aparato padronizado e demonstraram que mesmo utilizando o modelo matemático de Spireas e Bolton para calcular quantidades de carreador e revestimento requeridas para promover uma formulação com fluxo e compressibilidade adequados, existe a necessidade do emprego de excipientes ou técnicas adicionais para melhorar o comportamento de fluxo desses sistemas e torna-las viáveis para compressão em máquina rotatória.

A partir dos resultados obtidos para as 22 formulações, as três melhores (TW80-Sol-KOL, TW80-Sol-SR e CREEL35-Sol-KOL) foram submetidas ao processo de granulação via úmido e então foram obtidos SL com propriedade de fluxo adequadas para o processo de compressão.

Antes do processo de compressão, os estudos demonstraram que não houve incompatibilidade entre fármaco-excipientes através das técnicas de DSC e FT-IR. O desaparecimento dos eventos de fusão observados nas curvas DSC para os SL demonstraram que o fármaco encontra-se solúvel no solvente não volátil, o que era esperado para um SL.

Os ensaios de dissoluções demonstraram a importância de selecionar um meio que seja discriminativo entre as formulações, principalmente quando se trata da investigação de sistemas visando o aumento de solubilidade de fármacos Classe II e IV do SCB.

Concluiu-se que os processos intermediários à obtenção de uma FFSO influenciaram nas respostas de liberação do fármaco, uma vez que os SLCP (TW80-Sol-KOL e CREEL35-Sol-KOL) diminuíram a liberação de SIN quando comparadas aos SLPÓ e SLGRA. Porém é necessário investigar melhor sobre essa influência e verificar se os excipientes CMC, KOL ou PVP podem impactar nas propriedades da medicação líquida ou na liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica.

Porém, pode-se dizer que as três selecionadas apresentam comportamentos bastante parecidos, tanto em relação ao perfil de dissolução do fármaco quanto em relação ao fluxo.

De forma geral, os resultados alcançados nesse trabalho demonstram informações inéditas a respeito da influência dos componentes utilizados para compor um SL, sendo que esses resultados possibilitam compreender quais os fatores que mais influenciam e avançar em direção da utilização de novos excipientes, no caso da KOL, permitindo que os SL sejam introduzidos na indústria farmacêutica como uma FFSO alternativa para fármaco pouco solúveis.

REFERÊNCIAS

- ABDELBARY, G.; AMIN, M.; SALAH, S. Self nano-emulsifying simvastatin based tablets: design and in vitro/in vivo evaluation. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 18, n. 6, p. 1–11, 2012.
- ADIBKIA, K. et al. Effect of solvent type on retardation properties of diltiazem HCl form liquisolid tablets. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 113, p. 10–14, 1 jan. 2014.
- AFFANDI, M. M. R.; TRIPATHY, M.; MAJEED, A. B. A. Solubility enhancement of simvastatin and atorvastatin by arginine: Molecular dynamics and related solution chemistry using viscometric analysis. **Journal of Molecular Liquids**, v. 223, p. 1093–1099, 2016.
- ALI, H.; NAZZAL, S. Development and validation of a reversed-phase HPLC method for the simultaneous analysis of simvastatin and tocotrienols in combined dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 49, n. 4, p. 950–6, 1 maio 2009.
- ALLEN, J. L.; POPOVICH, G. N.; ANSEL, H. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 9^o ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2009.
- AMIDON, G. L. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. **Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 12, n. 3, p. 413–420, 1995.
- ANNAPURNA, S. A. et al. Formulation and Evaluation of Simvastatin Immediate Release Tablets By Using Liquisolid Technique. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 8, p. 714–726, 2016.
- ARIYASU, A.; HATTORI, Y.; OTSUKA, M. Delay effect of magnesium stearate on tablet dissolution in acidic medium. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 511, n. 2, p. 757–764, 2016.
- ASSASSI, A. L. et al. Green analytical method development for statin analysis. **Journal of Chromatography A**, v. 1380, p. 104–111, 6 fev. 2015.
- AULTON, M. E. ; TAYLOR, K. . **Aulton's Pharmaceutics**. 4^a ed. C. Livingstone. 2003.
- AYENEW, Z. et al. Effect of compression on non-isothermal crystallization behaviour of amorphous indomethacin. **Pharmaceutical Research**, v. 29, n. 9, p. 2489–2498, 2012.

AYENEW, Z.; PAUDEL, A.; VAN DEN MOOTER, G. Can compression induce demixing in amorphous solid dispersions? A case study of naproxen-PVP K25. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, n. 1, p. 207–213, 2012.

AZHARSHEKOUFEH, B. L. et al. Liquisolid technology: What it can do for NSAIDs delivery? **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 136, p. 185–191, 2015.

BALAKRISHNAN, A. et al. Surfactant-mediated dissolution: Contributions of solubility enhancement and relatively low micelle diffusivity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 8, p. 2064–2075, 2004.

BATRA, A.; DESAI, D.; SERAJUDDIN, A. T. M. Investigating the Use of Polymeric Binders in Twin Screw Melt Granulation Process for Improving Compactibility of Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1–11, 2016.

BERGSTROM, C. A. S. et al. Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, p. 224–31, 16 jun. 2014.

BERINGHS, A. O. et al. Technological development of Cecropia glaziovii extract pellets by extrusion-spheronization. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23, n. 1, p. 160–168, 2013.

BI, C. et al. Particle size effect of curcumin nanosuspensions on cytotoxicity, cellular internalization, in vivo pharmacokinetics and biodistribution. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 13, n. 3, p. 943–953, 2017.

BLAESI, A. H.; SAKA, N. Determination of the mechanical properties of solid and cellular polymeric dosage forms by diametral compression. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 509, n. 1–2, p. 444–453, 2016.

BONI, J. E.; BRICKL, R. S.; DRESSMAN, J. Is bicarbonate buffer suitable as a dissolution medium? **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, n. 10, p. 1375–1382, 2007.

BRASIL. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Resolução RE n 899, 29 de maio de 2003. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 1–15, 2003.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5º ed. 2010.

BRASIL. Resolução nº37, de 03 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. **Agência Nacional de**

Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0037_03_08_2011.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2017.

BRUNS, R. E. .; SCARMINIO, S. I. .; NETO, B. B. **Como fazer experimentos. Pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria.** 4^o ed. São Paulo: editora da Unicamp. 2010.

BURRA, S.; KUDIKALA, S.; REDDY, G. J. Formulation and evaluation of Simvastatin liquisolid tablets. **Scholar Research Library**, v. 3, n. 2, p. 419–426, 2011.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug-excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 87, p. 82–97, 2014.

CHAN, H. K.; DOELKER, E. Polymorphic transformation of some drugs under compression. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 11, p. 315–332, 1985.

CHEN, T. et al. Simvastatin enhances NMDA receptor GluN2B expression and phosphorylation of GluN2B and GluN2A through increased histone acetylation and Src signaling in hippocampal CA1 neurons. **Neuropharmacology**, v. 107, p. 411–421, 2016.

COLOMBO, M. et al. In situ determination of the saturation solubility of poorly soluble drugs for dermal application. **Submitted to EJPB, submission ID: EJPB-S-16-00531**, v. 521, n. 1–2, p. 156–166, 2016.

CROUTER, A.; BRIENS, L. The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients. **AAPS PharmSciTech**, v. 15, n. 1, p. 65–74, 2014.

CROWDER, T. M. et al. Behavior of Particles. In: **A Guide to Pharmaceutical particulate Science**. [s.l: s.n.].

D'ARCY, D. M.; LIU, B.; CORRIGAN, O. I. Investigating the effect of solubility and density gradients on local hydrodynamics and drug dissolution in the USP 4 dissolution apparatus. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n. 1–2, p. 175–185, 2011.

DRESSMAN, J. B.; REPPAS, C. In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. SUPPL. 2, p. 73–80, 2000.

DROZD, K. V et al. Drug-drug cocrystals of antituberculous 4-aminosalicylic acid: Screening , crystal structures , thermochemical and solubility studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p.

228–239, 2017.

EL-HAMMADI, M.; AWAD, N. Investigating the Use of Liquisolid Compacts Technique to Minimize the Influence of pH Variations on Loratadine Release. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 1, p. 53–58, mar. 2012.

ELKORDY, A. A. et al. Liquisolid technique to enhance and to sustain griseofulvin dissolution: Effect of choice of non-volatile liquid vehicles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 434, n. 1–2, p. 122–132, 15 set. 2012.

FATTAHI, A. et al. Preparation and characterization of simvastatin nanoparticles using rapid expansion of supercritical solution (RESS) with trifluoromethane. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 107, p. 469–478, 2016.

FDA. **Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms**. In. Rockville, MD. 1997.

FONG, S. Y. K.; IBISOGLY, A.; BRANDL, A. B. Solubility enhancement of BCS Class II drug by solid phospholipid dispersions: Spray drying versus freeze-drying. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 496, n. 2, p. 382–391, 2015.

FRANCESCHINIS, E. et al. Influence of process variables on the properties of simvastatin self-emulsifying granules obtained through high shear wet granulation. **Powder Technology**, v. 274, p. 173–179, 2015.

GABBOTT, I. P.; AL HUSBAN, F.; REYNOLDS, G. K. The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 106, p. 70–78, 2016.

GALIA, E. . et al. Evaluation of Various Dissolution Media for Predicting In Vivo Performance of Class I and II Drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 5, p. 698–705, 1998.

GANESAN, V.; ROSENTRATER, K. A.; MUTHUKUMARAPPAN, K. Flowability and handling characteristics of bulk solids and powders - a review with implications for DDGS. **Biosystems Engineering**, v. 101, n. 4, p. 425–435, 2008.

GEBOERS, S. et al. In vitro and in vivo investigation of the gastrointestinal behavior of simvastatin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 510, n. 1, p. 296–303, 2016.

GHADI, R.; DAND, N. BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. **Journal of Controlled Release**, v. 248, p. 71–95,

2017.

GRAESER, K. A. et al. Physicochemical Properties and Stability of Two Differently Prepared Amorphous Forms of Simvastatin. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 1, p. 128–135, jan. 2008.

GROO, A.-C. et al. Comparison of 2 strategies to enhance pyridoclox solubility: Nanoemulsion delivery system versus salt synthesis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p. 218–226, 2017.

GUZMAN, M. L. et al. Enzymatic activity in the presence of surfactants commonly used in dissolution media, Part 1: Pepsin. **Results in Pharma Sciences**, v. 6, p. 15–19, 2016.

HADŽOVIĆ, E. et al. Roller compaction of different pseudopolymorphic forms of Theophylline: Effect on compressibility and tablet properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 396, n. 1–2, p. 53–62, 2010.

HANRAHAN, G.; LU, K. Application of Factorial and Response Surface Methodology in Modern Experimental Design and Optimization. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 36, n. 3–4, p. 141–151, 2006.

HARISA, G. I.; ALOMRANI, A. H.; BADRAN, M. M. Simvastatin-loaded nanostructured lipid carriers attenuate the atherogenic risk of erythrocytes in hyperlipidemic rats. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 62–71, 2017.

HE, X. . Integration of physical, chemical, mechanical and biopharmaceutical properties in solid oral dosage form development. In: **Developing Solid Oral Dosage Forms**. cap. 18. p. 409. Burlington, USA: AP. 2009.

HEFNAWY, M.; AL-OMAR, M.; JULKHUF, S. Rapid and sensitive simultaneous determination of ezetimibe and simvastatin from their combination drug products by monolithic silica high-performance liquid chromatographic column. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 50, n. 3, p. 527–34, 15 out. 2009.

HENTZSCHEL, C. M. et al. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, n. 1, p. 130–135, jan. 2012.

HUŠÁK, M. et al. Simvastatin: structure solution of two new low-temperature phases from synchrotron powder diffraction and ss-NMR. **Structural Chemistry**, v. 21, n. 3, p. 511–518, 9 jun. 2010.

ICH. **Q2(R1) Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology developed to complement the Parent Guideline**. 2005

JADHAV, N. R.; IRNY, P. V.; PATIL, U. S. Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 38, p. 97–106, 2017.

JAGTAP, S. M.; PAWAR, A. Y.; JADHAV, K. R. Comparative study of reverse wet granulation with conventional wet granulation in solubility enhancement of simvastatin. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 1, 2015.

JALLO, L. J. et al. Improvement of flow and bulk density of pharmaceutical powders using surface modification. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 423, n. 2, p. 213–225, 2012.

JAVADZADEH, Y. et al. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts. **II Farmaco**, v. 60, n. 4, p. 361–365, abr. 2005.

JAVADZADEH, Y. et al. An investigation of physicochemical properties of piroxicam liquisolid compacts. **Pharmaceutical development and technology**, v. 12, n. 3, p. 337–343, 2007.

JAVAHERI, H.; CARTER, P.; ELKORDY, A. Wet Granulation to Overcome Liquisolid Technique Issues of Poor Flowability and Compactibility : A Study to Enhance Glibenclamide Dissolution. **Journal of Pharmaceutics & Drug Development**, v. 1, n. 5, p. 1–12, 2014.

JIA, Z. et al. Simvastatin prodrug micelles target fracture and improve healing. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 200, p. 23–34, 24 dez. 2015.

JONES, B.; GOOS, P. I-Optimal Versus D-Optimal Split-Plot Response Surface Designs. **Journal of Quality Technology**, v. 44, n. 2, p. 85–101, 2012.

JUAREZ, E. E. et al. Effect of water content on the flowability of hygroscopic powders. **Journal of Food Engineering**, p. 1–6, 2017.

JUBAN, A.; BRIANÇON, S.; PUEL, F. Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: Impact of tablet composition and compression load on phase transition of caffeine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 501, n. 1–2, p. 253–264, 2016.

JUN, S. W. et al. Preparation and characterization of simvastatin/hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex using supercritical antisolvent (SAS) process. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 66, n. 3, p. 413–421, 2007.

KAMBLE, P. R.; SHAIKH, K. S.; CHAUDHARI, P. D. Application of liquisolid technology for enhancing solubility and dissolution of rosuvastatin.

Advanced pharmaceutical bulletin, v. 4, n. 2, p. 197–204, 2014.

KAPSI, S. G.; AYRES, J. W. Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 229, n. 1–2, p. 193–203, 2001.

KAWABATA, Y. et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 1–10, 25 nov. 2011.

KHADRA, I. et al. Statistical investigation of simulated intestinal fluid composition on the equilibrium solubility of biopharmaceutics classification system class II drugs. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 67, p. 65–75, 25 jan. 2015.

KHAMES, A. Liquisolid technique: a promising alternative to conventional coating for improvement of drug photostability in solid dosage forms. **Expert opinion on drug delivery**, v. 10, n. 10, p. 1335–43, 2013.

KHEIRALLAH, M.; ALMESHALY, H. Simvastatin, dosage and delivery system for supporting bone regeneration, an update review. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology**, v. 28, n. 3, p. 205–209, 2016.

KHURI, A. I.; MUKHOPADHYAY, S. Response surface methodology. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics**, v. 2, n. 2, p. 128–149, 2010.

KLEIN, S.; DRESSMAN, J. B. Comparison of Drug Release From Metoprolol Modified Release Dosage Forms in Single Buffer versus a pH-Gradient Dissolution Test. **Dissolution Technologies**, p. 6–12, 2006.

KONNO, H. et al. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p. 493–499, 2008.

KOSTEWICZ, E. S. et al. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, n. 1, p. 342–366, 2014.

KOVATS, S. H. et al. Population data analysis of dissolution time profiles: Assessment of physicochemical properties of the drug, drug particles and the pharmaceutical formulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, p. 245–254, 2015.

KRABER, S. **Design Expert 7.0.0 software: DX7Help**, 2005.

KRANTZ, M.; ZHANG, H.; ZHU, J. Characterization of powder flow: Static and dynamic testing. **Powder Technology**, v. 194, n. 3, p. 239–245, 2009.

KULKARNI, A. S. et al. Lquisolid Systems : A Review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v. 3, n. 1, p. 795–802, 2010.

KUMAR, A. P. Solubility enhancement of simvastatin by liquisolid compact technique. **International Journal of Advanced Pharmaceutics**, v. 4, n. 2, p. 124–130, 2014.

LETURIA, M. et al. Characterization of flow properties of cohesive powders: A comparative study of traditional and new testing methods. **Powder Technology**, v. 253, p. 406–423, 2014.

LLUSA, M. et al. The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 471, n. 1–2, p. 182–188, 2014.

LÖBMANN, K. et al. The influence of pressure on the intrinsic dissolution rate of amorphous indomethacin. **Pharmaceutics**, v. 6, n. 3, p. 481–93, 2014.

LONG, M.; CHEN, Y. Dissolution Test of Solid Products. In: **Developing Solid Oral Dosage Forms**. cap. 14. p. 319. Burlington, USA. AP. 2009.

LU, M. et al. Liquisolid technique and its applications in pharmaceutics. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 2, p. 115–123, 2016.

MALENOVIĆ, A. et al. Forced Degradation Studies of Simvastatin Using Microemulsion Liquid Chromatography. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 33, n. 4, p. 536–547, 2010.

MANGAL, S. et al. Relationship between the cohesion of guest particles on the flow behaviour of interactive mixtures. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 102, p. 168–177, 2016.

MARTIN, G. P.; GRAY, V. A. Selection of Dissolution Medium for QC Testing of Drug Products. **Journal of Validation Technology**, p. 7–12, 2011.

MOHAMMED, S. A. et al. Measuring powder flowability with a modified Warren Spring cohesion tester. **Particuology**, v. 9, n. 2, p. 148–154, 2011.

MOORE, J. W. ; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on dissolution profiles. **Pharmaceutical Technology**, v. 20, p. 64–74, 1996.

MURTAZA, G. Solubility enhancement of simvastatin: A review. **Acta**

Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, v. 69, n. 4, p. 581–590, 2012.

MYERS, R. H. ; MONTGOMERY, D. C. ; ANDERSON-COOK, C. M. . **Responde Surface Methodology Process and Product Optmization Using Designed Experiments**. 3^a ed. 2009.

NAINAR, S. et al. Biopharmaceutical Classification System in In- vitro/In-vivo Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery. **Pharm Res Tropical Journal of Pharmaceutical Research April Trop J Pharm Res**, v. 1111, n. 1122, p. 319–319, 2012.

NANJWADE, B. K. et al. Effect of Compression Pressure on Dissolution and Solid State Characterization of Cefuroxime Axetil. **Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques**, v. 1, n. 3, p. 1–6, 2010.

NART, V. et al. Ball-milled solid dispersions of BCS Class IV drugs: Impact on the dissolution rate and intestinal permeability of acyclovir. **Materials Science and Engineering: C**, v. 53, p. 229–238, ago. 2015.

NEWMAN, A.; WENSLOW, R. Solid form changes during drug development: good, bad, and ugly case studies. **AAPS Open**, v. 2, n. 2, p. 1–11, 2016.

NIST/SEMATECH. **NIST/SEMATECH e-Handbook of Estatistical Methods**. Disponível em: <<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/index.htm>>. Acesso em: 1 mar. 2017.

NOKHODCHI, A. et al. The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from liquisolid compacts. **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences**, v. 8, n. 1, p. 18–25, 2005.

NOKHODCHI, A.; HENTZSCHEL, C. M.; LEOPOLD, C. S. Drug release from liquisolid systems : speed it up , slow it down. p. 191–205, 2011.

NOVÁKOVÁ, L.; ŠATÍNSKÝ, D.; SOLICH, P. HPLC methods for the determination of simvastatin and atorvastatin. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, n. 4, p. 352–367, abr. 2008.

OLIVEIRA, A. M. et al. Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1653–1657, 2010.

OLUSANMI, D. et al. A control strategy for bioavailability enhancement by size reduction: Effect of micronization conditions on the bulk, surface and blending characteristics of an active pharmaceutical ingredient. **Powder Technology**, v. 258, p. 222–233, 2014.

OSORIO, J. G.; SOWRIRAJAN, K.; MUZZIO, F. J. Effect of resonant acoustic mixing on pharmaceutical powder blends and tablets. **Advanced Powder Technology**, v. 27, n. 4, p. 1141–1148, 2016.

PAIXÃO, P. et al. Evaluation of dissolution profile similarity – Comparison between the f2, the multivariate statistical distance and the f2 bootstrapping methods. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 112, p. 67–74, 2017.

PARK, S. H.; CHOI, H. K. The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 321, n. 1–2, p. 35–41, 2006.

PAWAR, P. et al. The effect of mechanical strain on properties of lubricated tablets compacted at different pressures. **Powder Technology**, v. 301, p. 657–664, 2016.

PERISSUTTI, B. et al. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 256, n. 1–2, p. 53–63, 2003.

PEZZINI, B. R. et al. Liquisolid technology applied to pellets: Evaluation of the feasibility and dissolution performance using felodipine as a model drug. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 110, p. 62–69, 2016.

PRAJAPATI, S. T. et al. Formulation and evaluation of liquisolid compacts for olmesartan medoxomil. **Journal of Drug Delivery**, v. 1, p. 1–9, 2013.

PRIYA, C.; KUMARI, R.; ANKITA, K. Review article Liquisolid technique: An approach for enhancement of solubility. **Journal of Drug & Therapeutics**, v. 3, n. 4, p. 131–137, 2013.

QIU, Y. et al. **Developing solid oral dosage forms. Pharmaceutical theory and practice**. Burlington, USA: AP. 2009.

QU, L. et al. Influence of coating material on the flowability and dissolution of dry-coated fine ibuprofen powders. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, p. 264–272, 2015.

RANGA, S. et al. Review Article A Review on Design OF Experiments (DOE). **International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 216–224, 2014.

REZVANIAN, M.; AMIN, M. I. C. M.; NG, S. F. Development and physicochemical characterization of alginate composite film loaded with simvastatin as a potential wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 137, p. 295–304, 2016.

RIEKES, M. K. et al. Enhanced solubility and dissolution rate of amiodarone by complexation with β -cyclodextrin through different methods. **Materials Science and Engineering: C**, v. 30, n. 7, p. 1008–1013, 2010.

RIEKES, M. K. et al. HPMC as a potential enhancer of nimodipine biopharmaceutical properties via ball-milled solid dispersions. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 474–482, 2014.

ROWE, C. R.; SHESKEY, J. P.; QUINN, E. M. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6^o ed. 2009.

SAFFARI, M.; EBRAHIMI, A.; LANGRISH, T. A novel formulation for solubility and content uniformity enhancement of poorly water-soluble drugs using highly-porous mannitol. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, p. 52–61, 2016.

SAMBO, F.; BORROTTI, M.; MYLONA, K. A coordinate-exchange two-phase local search algorithm for the D- and I-optimal designs of split-plot experiments. **Computational Statistics and Data Analysis**, v. 71, p. 1193–1207, 2014.

SÁNCHEZ, M. S.; SARABIA, L. A.; ORTIZ, M. C. On the construction of experimental designs for a given task by jointly optimizing several quality criteria: Pareto-optimal experimental designs. **Analytica Chimica Acta**, v. 754, p. 39–46, 2012.

SANKA, K. et al. Improved oral delivery of clonazepam through liquisolid powder compact formulations: In-vitro and ex-vivo characterization. **Powder Technology**, v. 256, p. 336–344, abr. 2014.

ŠANTL, M. et al. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 414, n. 1–2, p. 131–139, 2011.

SARRAGUÇA, M. C. . et al. Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy. **Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 52, p. 484–492, 2010.

SAVJANI, K. T.; GAJJAR, A. K.; SAVJANI, J. K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. **ISRN pharmaceutics**, v. 2012, n. 100 mL, p. 195727, 2012.

SAWANT, S.; GHANTE, M. A Validated Stability Indicating RP-HPLC Method for Simvastatin, Identification and Characterization of Forced Degradation Products of Simvastatin Using LC-ESI-MS/MS. **Advances in Analytical Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 8–16, 2015.

SAYYAD, F. J.; TULSANKAR, S. L.; KOLAP, U. B. Design and development of liquisolid compact of candesartan cilexetil to enhance dissolution. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 5, p. 381–388, maio 2013.

SCHROEDER, D. L.; SJOQUIST, L. D.; SEPHAN, E. P. **Understanding Regression Analysis: An Introductory Guide**. 2^o ed. Los Angeles. 2017.

SINGH, A. et al. Effect of Compression on the Molecular Arrangement of Itraconazole-Soluplus Solid Dispersions: Induction of Liquid Crystals or Exacerbation of Phase Separation? **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 6, p. 1879–1893, 2016.

SKRIPNIK, K. K. S. et al. Investigation of the Dissolution Profile of Gliclazide Modified-Release Tablets Using Different Apparatuses and Dissolution Conditions. **AAPS PharmSciTech**, p. 0–9, 2016.

SPIREAS, S.; BOLTON, S. M. **United States Patent**, 2002.

SPIREAS, S. ; BOLTON, S. M. **United States Patent**, 1999.

SPIREAS, S.; BOLTON, S. M. **United States Patent**, 1998.

SPIREAS, S.; SADU, S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 166, n. 2, p. 177–188, 1998.

SPIREAS, S.; SADU, S.; GROVER, R. In vitro evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 87, n. 7, p. 867–872, 1998.

SULIMAN, A. S.; ANDERSON, R. J.; ELKORDY, A. A. Norfloxacin as a model hydrophobic drug with unique release from liquisolid formulations prepared with PEG200 and Synperonic PE/L-61 non-volatile liquid vehicles. **Powder Technology**, v. 257, p. 156–167, maio 2014.

TAUPITZ, T. et al. Cyclodextrin-water soluble polymer ternary complexes enhance the solubility and dissolution behaviour of poorly soluble drugs. Case example: itraconazole. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 83, n. 3, p. 378–87, abr. 2013.

TIONG, N.; ELKORDY, A. A. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 3, p. 373–384, nov. 2009.

URBANNOVA, M. et al. Structural insight into the physical stability of amorphous Simvastatin dispersed in pHMA: Enhanced dynamics and local

clustering as evidenced by solid-state NMR and Raman spectroscopy. **International journal of pharmaceutics**, v. 478, n. 2, p. 464–75, 30 jan. 2015.

USP37-NF32. **United States Phamacopoeia**. 2014.

VASILENKO, A.; GLASSER, B. J.; MUZZIO, F. J. Shear and flow behavior of pharmaceutical blends - Method comparison study. **Powder Technology**, v. 208, n. 3, p. 628–636, 2011.

VRANÍKOVÁ, B.; GAJDZIOK, J. Lquisolid systems and aspects influencing their research and development. **Acta Pharmaceutica**, v. 63, n. 4, p. 447–465, 2013.

VRANÍKOVÁ, B.; PAVLOKOVÁ, S.; GAJDZIOK, J. Experimental Design for Determination of Effects of Superdisintegrant Combinations on Lquisolid System Properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1–9, 2016.

WANG, J.; WEN, H.; DESAI, D. Lubrication in tablet formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 75, n. 1, p. 1–15, 2010.

WEISSMAN, S.; ANDERSON, N. G. Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications. **Organic Process Research & Development**, v. 19, n. May, p. 1605–1633, 2015.

WISHART, D. S. et al. **DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration**. **Nucleic Acids Res.** 2006 Jan 1;34(Database issue):D668-72. 16381955. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00641>>. Acesso em: 18 mar. 2017.

WORKU, Z. A.; AARTS, J.; VAN DEN MOOTER, G. Influence of compression forces on the structural stability of naproxen/PVP-VA 64 solid dispersions. **Molecular Pharmaceutics**, v. 11, n. 4, p. 1102–1108, 2014.

YADAV, P. S. et al. Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, n. 1, p. 77–84, 2013.

YADAV, V. B.; YADAV, A. V. Improvement of solubility and dissolution of indomethacin by lquisolid and compaction granulation technique. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 1, n. 3, p. 44–51, 2009.

YADAVA, S. K. et al. Enhanced solubility and bioavailability of lovastatin using stabilized form of self-emulsifying drug delivery system. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 481, p. 63–71,

2015.

YANG, D. J.; HWANG, L. S. Study on the conversion of three natural statins from lactone forms to their corresponding hydroxy acid forms and their determination in Pu-Erh tea. **Journal of Chromatography A**, v. 1119, n. 1–2, p. 277–284, 2006.

YOUSAF, A. M. et al. Novel fenofibrate-loaded gelatin microcapsules with enhanced solubility and excellent flowability: Preparation and physicochemical characterization. **Powder Technology**, v. 275, p. 257–262, 2015.

ZE, L. P. et al. Compressibility and dissolution characteristics of mixed fruit tablets made from guava and pitaya fruit powders. **Powder Technology**, v. 247, p. 112–119, 2013.

ZHANG, G. G. Z. et al. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 371–390, 2004.

ZHANG, Y. et al. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 263–271, 2010.

ZHOU, D.; PORTER, R. W.; ZHANG, Z. G. Drug Stability and Degradation Studies. In: **Developing Solid Oral Dosage Forms**. cap. 5. p. 87. Burlington, USA. AP. 2009.

ZHOU, H.; SEITZ, K. In Vivo Evaluation of Oral Dosage Form Performance. In: **Developing Solid Oral Dosage Forms**. cap. 16. p. 365. Burlington, USA. AP. 2009.

ZHOU, Z. et al. Statistical investigation of simulated intestinal media composition on the equilibrium solubility of oral drugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p. 95–104, 2017.